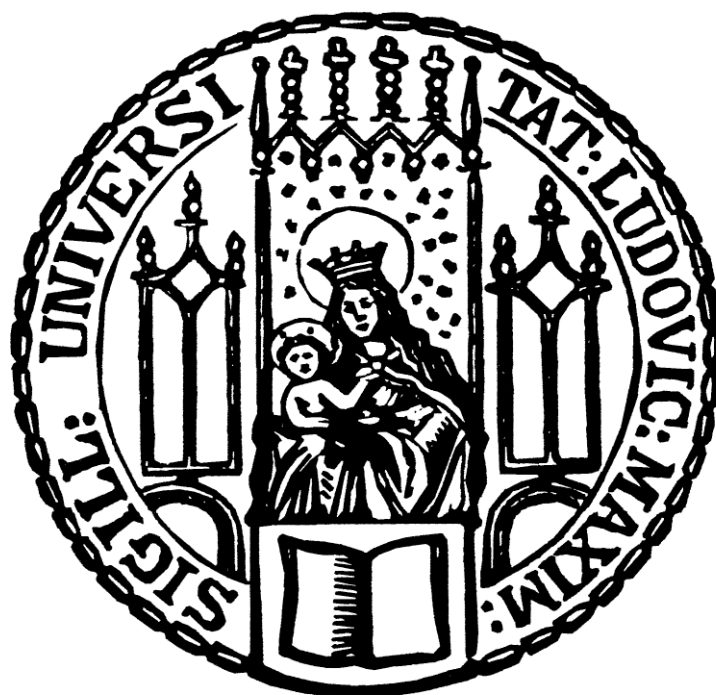


**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Fakultät für  
Chemie und Pharmazie der Ludwig-Maximilians-Universität  
München**



**Neue Synthesewege zu Pyridoacridin-Alkaloiden**

Alois Plodek

aus

Tegernsee

2015



### Erklärung

Diese Dissertation wurde im Sinne von § 7 der Promotionsordnung vom 28. November 2011 von Herrn Prof. Dr. Franz Bracher betreut.

### Eidesstattliche Versicherung

Diese Dissertation wurde selbständig und ohne unerlaubte Hilfe erarbeitet.

München, den 13.04.2015

-----  
Alois Plodek

Dissertation eingereicht am 14.04.2015

1. Gutachter: Prof. Dr. Franz Bracher
2. Gutachter: Prof. Dr. Klaus Wanner

Mündliche Prüfung am 11.06.2015



Meiner Familie



## **Danksagung**

Mein Dank gilt Herrn Professor Dr. F. Bracher für die stets großzügige Unterstützung und wohlwollende Förderung dieser Arbeit.

Ferner möchte ich mich bei den Mitgliedern der Prüfungskommission, insbesondere bei Herrn Professor Dr. K. Wanner für die freundliche Übernahme des Korreferats, bedanken.

Herrn Dr. Lars Allmendinger und seinem Team sei für die Anfertigung der NMR- und Massenspektren gedankt.

Dank auch an meine Laborkollegen Kerstin Mautner, Dr. Jürgen Krauss und Christian Aigner für die stets angenehme Atmosphäre im Labor.

Allen Kollegen des Arbeitskreises danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Frau Martina Stadler danke ich für die Durchführung der Agar-Diffusions- und MTT-Tests und dafür, dass ich in ihr Büro einziehen durfte!

Allen Mitgliedern der Kaffeerrunde im 2. Stock danke ich für die schöne und lustige Zeit, sowie für die vielen anregenden und niveauvollen Gespräche (Dr. Christoph Müller, Nicho Bartl, Bene Melzer a.k.a. „Der Praktikant“, Eva Plesch, Flo Vetter, Christian Aigner und Dr. Lars Allmendinger). An dieser Stelle möchte ich mich auch noch gebührend bei unserer „Saftpresse“ bedanken. Sie hat uns in den letzten beiden Jahren zuverlässig mit dem köstlichsten braunen Saft der Welt versorgt.

Ein sehr großer Dank gebührt auch meiner Familie, insbesondere meinen Eltern. Sie waren stets für mich da und gaben mir jede Unterstützung wann immer ich sie gebraucht habe. Ohne sie wäre vieles in meinem Leben nicht möglich gewesen.

Vor allem danke ich aber meiner Freundin Romy. Sie war und ist immer für mich da und hat mir stets den Rücken freigehalten bzw. gemacht!

## **Danke**





## Veröffentlichungen

### a) Publikationen

**A. Plodek**, S. Raeder, F. Bracher: Regioselective homolytic substitution of benzo[*c*][2,7]-naphthyridines, *Tetrahedron* **2012**, 68, 4693-4700.

**A. Plodek**, S. Raeder, F. Bracher: A novel approach to ring A analogues of the marine pyridoacridine alkaloid ascididemin, *Tetrahedron* **2013**, 69, 9857-9864.

B. Melzer, **A. Plodek**, F. Bracher: Total synthesis of the marine pyridoacridine alkaloid demethyldeoxyamphimedine, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7239-7242.

**A. Plodek**, M. König, F. Bracher: Synthesis of the azaoxoaporphine alkaloid sampangine and ascididemin-type pyridoacridines through TMPMgCl·LiCl-mediated ring closure, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1302-1308.

**A. Plodek**, F. Bracher: A divergent approach to the total synthesis of the marine pyridoacridine alkaloid eilatin and its synthetic isomer isoeilatin, *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1445-1447.

### b) Tagungsbeiträge

F. Bracher, S. Raeder, **A. Plodek**, M. König: Pyridoacridines revisited - New, flexible approaches to biologically active marine alkaloids and analogues, EFMC-ISMIC, 2-6.11.2012, Berlin.

**A. Plodek**, M. König, B. Melzer, F. Bracher: New synthetic strategies for biologically active pyridoacridine alkaloids and analogues using the Knochel-Hauser base, Deutsche Pharmazeutische Gesellschaft (DPHG) Jahrestagung, 9-11.10.2013, Freiburg.



## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG</b>	<b>1</b>
<b>1.1</b>	<b>Pyridoacridin-Alkaloide</b>	<b>3</b>
1.1.1	Allgemein	3
1.1.2	Biologische Aktivitäten von Pyridoacridinen	6
1.1.2.1	Antimikrobielle, antiparasitäre, antivirale und insektizide Aktivitäten von Pyridoacridinen	6
1.1.2.2	Antitumorale Aktivität von Pyridoacridinen	9
1.1.3	Biosynthese von Pyridoacridinen	11
<b>1.2</b>	<b>Synthesen von Pyridoacridinen und dem Azaoxoaporphin Sampangin</b>	<b>11</b>
1.2.1	Synthesen von Pyrido[2,3,4- <i>kl</i> ]acridinen	12
1.2.2	Synthesen von Eilatin	14
1.2.3	Synthese des Azaoxoaporphin-Alkaloids Sampangin	17
<b>2</b>	<b>THEMENSTELLUNG UND SYNTHESEPLANUNG</b>	<b>19</b>
<b>2.1</b>	<b>Themenstellung</b>	<b>19</b>
<b>2.2</b>	<b>Syntheseplanung</b>	<b>22</b>
2.2.1	Synthese von Pyrido[2,3,4- <i>kl</i> ]acridinen mittels säurekatalysierter Cyclisierung	22
2.2.2	Alternative Synthese von Pyrido[2,3,4- <i>kl</i> ]acridinen mittels Ringemtallierung als kritischem Schritt	24
2.2.2.1	Ringschluss durch intramolekulares „Trapping“ einer Esterfunktion	24
2.2.2.2	Ringschluss mittels intramolekularer Biaryl-Synthese	26
2.2.3	Synthese von Eilatin und dessen Isomer Isoeilatin	28

<b>3</b>	<b>SYNTHESEN</b>	31
<b>3.1</b>	<b>Synthese von Pyrido[2,3,4-kl]acridinen mittels säurekatalysierter Cyclisierung</b>	31
3.1.1	Synthese von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin	32
3.1.2	Funktionalisierung der Position 5 von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin mittels Minisci-Reaktion	33
3.1.2.1	Die Minisci-Reaktion	33
3.1.2.2	Einführung einer Methoxycarbonylgruppe an C-5 von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin mittels Minisci-Reaktion	36
3.1.3	Funktionalisierung der Position 4 des 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylesters mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen	39
3.1.4	Trifluormethansulfonsäure-katalysierte Cyclisierung verschiedener 4,5-disubstituierter Benzo[c][2,7]naphthyridine	42
<b>3.2</b>	<b>Alternative Synthese von Pyrido[2,3,4-kl]acridinen mittels Ringmetallierung als kritischem Schritt</b>	49
3.2.1	Ringschluss durch intramolekulares „Trapping“ einer Esterfunktion	49
3.2.1.1	Direkte Metallierung von Aromaten mit sterisch gehinderten 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl-Basen (TMP <sub>n</sub> MX <sub>m</sub> ·pLiCl)	50
3.2.1.2	Einführung verschiedener (Hetero)-Aromaten mit <i>ortho</i> -ständigen Esterfunktionen an C-4 von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin und an C-1 von 1-Brom-2,7-naphthyridin mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen	54
3.2.1.3	Regioselektive Magnesierung der Biaryle 105-108, 113, 114, 120 und 121 mit TMPMgCl·LiCl und nachfolgende Cyclisierungsreaktion durch intramolekulares „Trapping“ der <i>ortho</i> -ständigen Esterfunktion	59
3.2.1.4	Versuch zur Synthese von Deazaascididemin durch intramolekulares „Trapping“ einer Esterfunktion nach Brom-Metall-Austausch	66
3.2.2	Versuche zum Ringschluss mittels intramolekularer Biaryl-Synthese	68
3.2.2.1	Funktionalisierung der Position 5 von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin mittels Metallierung durch TMPMgCl·LiCl und nachfolgendes Abfangen mit Elektrophilen	69
3.2.2.2	Versuche zum Ringschluss mittels intramolekularer Biaryl-Synthese	72

<b>3.3</b>	<b>Synthese des heptacyclischen Alkaloids Eilatin und dessen synthetischen Isomers Isoeilatin .....</b>	<b>76</b>
<b>4</b>	<b>BIOLOGISCHE PRÜFUNG .....</b>	<b>85</b>
<b>4.1</b>	<b>Agar-Diffusionstest.....</b>	<b>85</b>
4.1.1	Testergebnisse .....	86
4.1.2	Diskussion der Testergebnisse.....	90
<b>4.2</b>	<b>MTT-Test.....</b>	<b>91</b>
4.2.1	Testergebnisse .....	92
4.2.2	Diskussion der Testergebnisse.....	93
<b>5</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>95</b>
<b>6</b>	<b>EXPERIMENTELLER TEIL .....</b>	<b>111</b>
<b>6.1</b>	<b>Geräte und Parameter .....</b>	<b>111</b>
<b>6.2</b>	<b>Allgemeine Synthesevorschriften .....</b>	<b>114</b>
<b>6.3</b>	<b>Beschreibung der Substanzen .....</b>	<b>116</b>
<b>6.4</b>	<b>Testmethoden der biologischen Prüfung.....</b>	<b>189</b>
6.4.1	Agar-Diffusionstest .....	189
6.4.2	MTT-Test.....	190
<b>7</b>	<b>VERZEICHNISSE .....</b>	<b>191</b>
<b>7.1</b>	<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>191</b>
<b>7.2</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>194</b>



## 1            **Einleitung**

Naturstoffe verschiedensten Ursprungs waren in allen Kulturkreisen und Lebensbereichen als Heil- und Nahrungsmittel schon immer von großer Bedeutung. Über viele Jahrhunderte hinweg standen hierbei vor allem Pflanzen und terrestrische Organismen im Fokus des Interesses, wohingegen marine Naturstoffe aufgrund des schwer zugänglichen marinen Terrains nur ein Schattendasein führten<sup>[1]</sup>.

Mit Beginn des 20. Jahrhunderts und den zunehmenden technischen Mitteln konnten jedoch die ersten ernstzunehmenden Anstrengungen bezüglich der marinen Naturstoffforschung unternommen werden<sup>[2]</sup>. So begannen vor ungefähr hundert Jahren mit der Isolierung von Steroiden aus Schwämmen und anderen marinen Organismen die ersten sporadischen Arbeiten auf dem Gebiet der marinen Naturstoffforschung. 1935 konnten die ersten stickstoffhaltigen Metaboliten aus verschiedenen marinen Organismen isoliert und untersucht werden<sup>[3]</sup>. Jedoch dauerte es noch bis zur Mitte des vergangenen Jahrhunderts ehe Bergmann *et al.*<sup>[4]</sup> mit ihren Veröffentlichungen über *Arabino*- und *Ribo*-Nukleoside aus marinen Schwämmen die ersten grundlegenden Erfolge auf diesem Forschungsgebiet feiern konnten<sup>[5]</sup>. Nicht zuletzt dadurch wurde von nun an auch die pharmazeutische Industrie auf dieses Feld aufmerksam und entdeckte den marinen Lebensraum als potenzielle Quelle neuer Arzneistoffe für sich. Besonders vielversprechend sind in diesem Zusammenhang die Sekundärstoffe aus marinen Organismen, da diese sich in ihren Strukturen stark von den Inhaltsstoffen der landlebenden Pflanzen und Tiere unterscheiden<sup>[6]</sup>.

Das außergewöhnliche Potenzial des marinen Ökosystems lässt sich schon anhand einiger weniger Zahlen verdeutlichen. So umfasst der marine Lebensraum mehr als drei Viertel der gesamten Erdoberfläche und repräsentiert dabei ungefähr 95 % der gesamten Biosphäre. Bis zum heutigen Tage sind mehr als 200.000 verschiedene Arten von marinen Invertebraten und Algen bekannt und vorsichtige Schätzungen besagen, dass damit nur ein kleiner Prozentsatz der gesamten marinen Flora und Fauna beschrieben ist<sup>[7, 8]</sup>.

Im Gegensatz zum terrestrischen Ökosystem, in welchem Pflanzen die reichste Quelle an Naturstoffen darstellen, bilden im marinen Lebensraum die Invertebraten die strukturell vielfältigste und interessanteste Substanzquelle. Da marine Invertebraten wie Schwämme, Manteltiere oder Mollusken sessil und morphologisch wenig geschützt leben, sind diese zur Abwehr einer Vielzahl von natürlichen Feinden und Konkurrenten hauptsächlich auf die Produktion bioaktiver Sekundärstoffe mit zytotoxischen Eigenschaften angewiesen<sup>[9]</sup>.

So konnten bis heute mehr als 10.000 verschiedene Naturstoffe aus marinen Invertebraten isoliert werden, welche sich aus Vertretern ganz unterschiedlicher biogenetischer Stoffgruppen wie den Alkaloiden, Peptiden und Depsipeptiden, Acetogeninen, Polyethern und Terpenoiden zusammensetzen. Viele dieser Sekundärstoffe sind ursächlich auf Mikroorganismen wie Bakterien, Cyanobakterien, Pilze oder Mikroalgen zurückzuführen, welche im Rahmen der Nahrungskette aufgenommen und verdaut werden oder in einer stabilen Assoziation mit ihren Wirten leben<sup>[9]</sup>. Schwämme (Porifera) stellen durch ihre relativ leichte Zugänglichkeit die am umfassendsten untersuchte Gruppe von marinen Mikro- und Makroorganismen dar, dicht gefolgt von Nesseltieren (Cnidaria), Algen (Rhodophycota, Chromophycota), Stachelhäutern (Hinodermata), Chordatieren (Chordata) und den Weichtieren (Molluska)<sup>[10]</sup>.

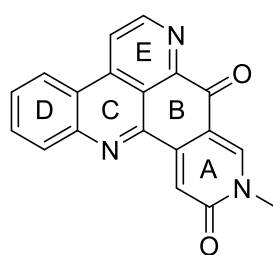
Gegenstand dieser Dissertation ist vor allem die Chemie der Alkaloide aus der Stoffklasse der Pyridoacridine. Dieses chemische Strukturelement bildet in vielen marinen Schwämmen und Tunikaten, sowie in einer Seeanemonenart (*Calliactis parasitica*) und einem Mollusken (*Chelynotus semperi*) die Grundstruktur der meisten polycyclischen aromatischen Sekundärstoffe<sup>[11]</sup>. Darüber hinaus wird auch auf die mit den Pyridoacridinen strukturell sehr nahe verwandte Gruppe der Azaoxoaporphine eingegangen. Neben der Entwicklung neuer Synthesewege zu den genannten Alkaloid-Typen stand in dieser Arbeit auch die Entwicklung von Methoden zur variablen Synthese von Strukturanaloga zur genaueren Untersuchung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen im Fokus.



## 1.1 Pyridoacridin-Alkaloide

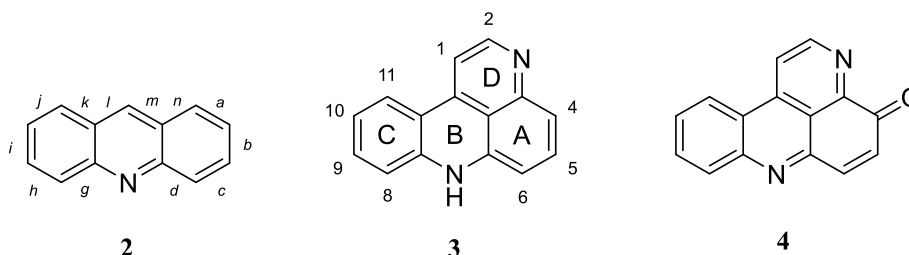
### 1.1.1 Allgemein

Im Jahr 1983 wurde mit Amphimedin (**1**) das erste polycyclische Alkaloid aus der bis dahin unbekannten Naturstoffklasse der Pyridoacridine von Schmitz *et al.*<sup>[12]</sup> isoliert und beschrieben. Seitdem sind mehr als 100 Vertreter dieser Verbindungsklasse bekannt und basierend auf biosynthetischen Annahmen ist noch von einer großen Anzahl unentdeckter Pyridoacridine auszugehen<sup>[13]</sup>.

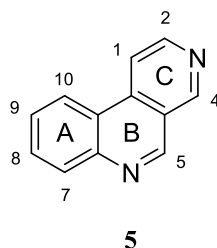


Amphimedin (**1**)

Die Einteilung der Pyridoacridine erfolgt anhand der Verknüpfung des Pyridinrings D (in nachfolgendem Schema) mit dem Acridin-Grundkörper (**2**), wodurch man zwischen Pyrido[*a*]-, Pyrido[*b*]-, Pyrido[*c*]- und Pyrido[*kl*]acridinen unterscheiden kann<sup>[3, 14]</sup>. Da Pyridoacridine vom [kl]-Typ am weitesten verbreitet sind, hat es sich im Laufe der Zeit eingebürgert, den Begriff „Pyridoacridine“ mit dem [kl]-Typ gleichzusetzen, welcher strukturell auf dem Grundgerüst des 7*H*-Pyrido[2,3,4-*kl*]acridins (**3**) basiert. Darüber hinaus findet man in der Literatur auch sehr häufig den Begriff „Pyridoacridon“, welcher auf die sehr häufig auftretende Carbonylfunktion an C-4 zurückzuführen ist (vgl. **4**)<sup>[3]</sup>.

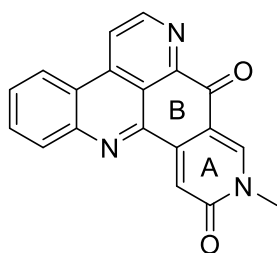


Ein kleineres gemeinsames Strukturelement der Pyridoacridine oder Pyridoacridone stellt das Benzo[*c*][2,7]naphthyridin (**5**) dar. Dieses tricyclische Grundgerüst bildet ein weitverbreitetes gemeinsames Strukturelement in den meisten der bis heute bekannten polyzyklischen Alkaloide aus marinen Invertebraten<sup>[11, 15]</sup>.

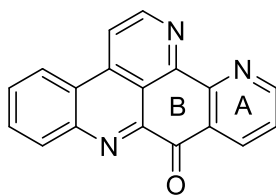


Neben einer kleinen Anzahl von hepta- und oktacyclischen Verbindungen bilden die Tetra-, Penta- und Hexacyclen die größte Gruppe der Pyridoacridin-Alkaloide. Die meisten Vertreter der Pyridoacridine besitzen ein pentacyclisches Grundgerüst, wobei man hierbei wiederum eine Unterteilung in den Ascididemin (**6**)- und den Amphimedin (**1**)-Typ vornehmen kann. Charakteristisch für diese beiden Subtypen ist deren unterschiedliche Verknüpfung der Ringe A und B<sup>[13]</sup>. Weitere Beispiele für die strukturelle Vielfalt dieser Alkaloidklasse sind Eilatin (**7**) (aus *Eudistoma sp.*) und Iseogolin A (**8**) (aus *Eudistoma sp.*)<sup>[11, 13, 16]</sup>. Pyridoacridin-Alkaloide wurden bisher bis auf zwei Ausnahmen ausschließlich in Ascidien und Schwämmen gefunden. Die Ausnahmen sind einerseits das aus einem Mollusken (*Chelynotus semperi*) stammende Kuanoniamin A (**9**) und andererseits Calliactin (**10**), welches aus einer Seeanemone (*Calliactis parasitica*) isoliert wurde<sup>[17]</sup>.

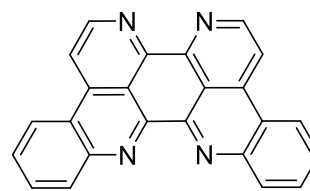
Der größte Teil der in der Natur vorkommenden Pyridoacridine verfügt über eine planare, heterocyclische Struktur und ist daher optisch inaktiv. Nur sehr wenige Vertreter dieser Alkaloidklasse besitzen ein oder mehrere Chiralitätszentren, welche in den meisten Fällen in den Seitenketten zu finden sind<sup>[11]</sup>.



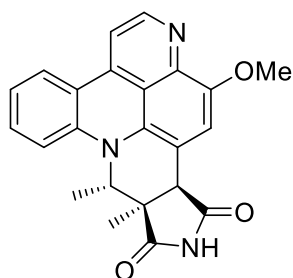
Amphimedin (1)



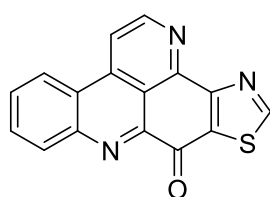
Ascididemin (6)



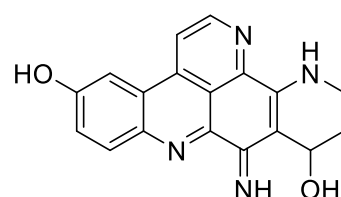
Eilatin (7)



Iseogolin A (8)



Kuanoniamin A (9)



Calliactin (10)

Eine weitere charakteristische Eigenschaft der Pyridoacridin-Alkaloide ist deren außergewöhnlich breites Spektrum an verschiedenen Farbtönen, welches sich von gelb und orange bis hin zu violett und dunkelblau erstreckt. Ausschlaggebend hierfür ist vor allem der in dem jeweiligen Milieu vorherrschende pH-Wert. So dominieren unter sauren Bedingungen vor allem die Farben violett und blau, wohingegen im basischen Milieu meistens rötliche und orangene Farbtöne vorherrschen. Diese physikalisch-chemische Eigenschaft ist auf die Anwesenheit von mindestens zwei basischen, aromatischen Stickstoffatomen und einem ausgedehnten chromophoren System zurückzuführen<sup>[3, 11]</sup>.

### 1.1.2 Biologische Aktivitäten von Pyridoacridinen

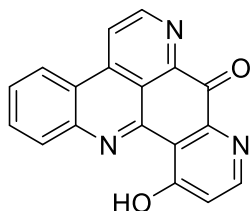
Aktuell sind mehr als 40 % aller verfügbaren Arzneistoffe entweder Naturstoffe oder wurden im Rahmen von Optimierungsprozessen auf der Basis einer Leitstruktur eines Naturstoffes entwickelt<sup>[18]</sup>. Obwohl der größte Teil der marinen Naturstoffe nicht Lipinskis „Rule of five“<sup>[19]</sup> entspricht, konnten dennoch bis Juni 2014 bereits sieben Wirkstoffe marinen Ursprungs entweder in der EU oder in den USA als Arzneimittel zugelassen werden<sup>[20]</sup>. Beispiele hierfür sind der antivirale Wirkstoff Vidarabin (Vira-A<sup>®</sup>), das Analgetikum Ziconotid (Prialt<sup>®</sup>), sowie die antitumoralen Wirkstoffe Trabectedin (Yondelis<sup>®</sup>) und Cytarabin (Cytosar-U<sup>®</sup>). Eine Vielzahl weiterer, vielversprechender Wirkstoffe aus marinen Organismen befindet sich momentan in der klinischen oder präklinischen Untersuchungsphase<sup>[20]</sup>.

#### 1.1.2.1 Antimikrobielle, antiparasitäre, antivirale und insektizide Aktivitäten von Pyridoacridinen

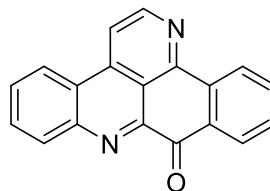
Fast alle Pyridoacridin-Alkaloide besitzen eine mehr oder weniger stark ausgeprägte zytotoxische *in vitro*-Aktivität gegenüber verschiedenen Zelllinien<sup>[17]</sup>. So ist es nicht zuletzt diesem Charakteristikum zu verdanken, dass diese Verbindungsklasse aus marinen Organismen und deren Analoga im Laufe der Zeit immer mehr in den Fokus des wissenschaftlichen Interesses gerückt sind und in einer Vielzahl von Studien genauer untersucht wurden.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten wurde in mehreren Untersuchungen auch die antimikrobielle Aktivität dieser Naturstoffklasse ausführlich beschrieben. Exemplarisch für die Vielzahl der erschienenen Studien stehen hierfür die Arbeiten von Lindsay *et al.*<sup>[21]</sup> und McCarthy *et al.*,<sup>[22]</sup> in denen für die Pyridoacridine Ascidiemin (**6**), Meridin (**11**) und das synthetische Analogon Deazaascidiemin (AK37) (**12**) eine beachtliche inhibitorische Aktivität gegenüber einer Vielzahl bakterieller und fungaler Testkeime nachgewiesen werden konnte. Ferner beschreibt Copp in einer Untersuchung aus dem Jahr 2010 für verschiedene tetracyclische Pyridoacridine **13** eine inhibitorische Aktivität gegenüber dem Bakterium *Mycobakterium tuberculosis*, dem Erreger der Tuberkulose<sup>[23]</sup>.

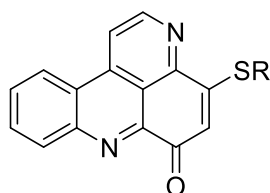
Neben den antimikrobiellen Eigenschaften konnten bei einigen Pyridoacridinen und deren Analoga auch antiparasitäre Aktivitäten beobachtet werden. So konnten Copp *et al.*<sup>[24]</sup> für mehrere Verbindungen dieser Alkaloidklasse, unter anderem Ascididemin (**6**), eine Wachstumsinhibition des Malariaerregers *Plasmodium falciparum* nachweisen.



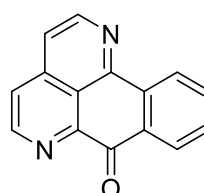
Meridin (**11**)



Deazaascididemin (**12**)



**13**



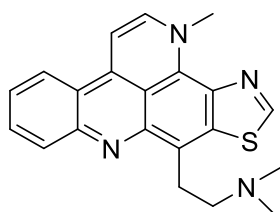
Sampangin (**14**)

Ausgewählte Pyridoacridine und Strukturanaloga wurden von Copp<sup>[24]</sup> auch hinsichtlich ihrer inhibitorischen Aktivität gegenüber verschiedenen Trypanosomenarten untersucht. Neben einer wachstumshemmenden Wirkung gegenüber den Parasiten *Trypanosoma cruzi*, dem Erreger von Morbus Chagas, und *Trypanosoma brucei*, dem Auslöser der afrikanischen Schlafkrankheit, konnte auch ein inhibitorischer Effekt gegenüber der Protozoe *Leishmania donovani*, einem Auslöser der Leishmaniose, nachgewiesen werden<sup>[17, 24]</sup>. Die antiparasitäre Wirkung vieler Pyridoacridine wird unter anderem auf deren Fähigkeit zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) zurückgeführt. Ausgehend von den aktuellen Untersuchungsdaten ist es aber wahrscheinlich, dass neben der Fähigkeit zur ROS-Bildung auch andere molekulare Mechanismen hierbei eine Rolle spielen<sup>[17]</sup>.

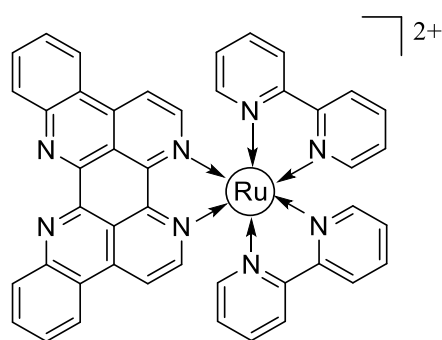
Neben den erwähnten Pyridoacridinen besitzt das mit dieser Naturstoffgruppe strukturell sehr nahe verwandte Azaoxoaporphin Sampangin (**14**) ebenfalls ein beachtliches antimikrobielles und antiparasitäres Wirkspektrum. Das tetracyclische Alkaloid **14** stammt nicht wie alle Pyridoacridine aus marinen, sessilen Organismen, sondern wurde unter anderem aus der Rinde des in Afrika und Asien vorkommenden Baums *Cananga odorata* (Annonaceae) isoliert<sup>[17]</sup>.

Einige Kuanoniamine, darunter auch Kuanoniamin A (**9**), besitzen nach Eder *et al.*<sup>[25]</sup> außerdem eine insektizide Aktivität gegenüber den Larven von *Spodoptera littoralis*, dem afrikanischen Baumwollwurm. Ferner binden diese Pyridoacridin-Alkaloide auch an Adenosin-Rezeptoren und an die Benzodiazepin-Bindungsstellen von GABA<sub>A</sub>-Rezeptoren<sup>[25]</sup>.

Darüber hinaus wurden Deazaascididemin (**12**), das zur Kuanoniamin-Familie gehörende Dercitin (**15**) und verschiedene Ruthenium-Eilatin-Komplexe hinsichtlich ihrer antiviralen Wirkung untersucht. So konnten Bishop und Ciufolini für Dercitin (**15**) eine inhibitorische Aktivität gegenüber dem Herpes simplex Virus-1 (HSV-1) und einem Coronavirusstamm bei moderater Toxizität nachweisen<sup>[26]</sup>. Antiviral wirksam gegenüber HSV-1, Poliovirus Typ-1 und dem humanen Immundefizienz-Virus Typ-1 (HIV-1) zeigte sich ferner das synthetische Analogon Deazaascididemin (**12**), wobei bei dieser Verbindung eine erhöhte Toxizität gegenüber den Wirtszellen beobachtet wurde<sup>[27]</sup>. Ebenfalls anti-HIV-1 aktiv waren nach einer Studie von Taraporewala *et al.*<sup>[28]</sup> die Pentacyclen Dercitin (**15**) und Kuanoniamin A (**9**), wenngleich auch weniger aktiv als der nukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitor Azidothymidin (AZT). In einer vielbeachteten Studie von Luedtke *et al.*<sup>[29]</sup> wurde außerdem die inhibitorische Aktivität von Ruthenium-Eilatin-Komplexen gegenüber HIV-1 untersucht. Hierbei konnte gezeigt werden, dass  $[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Eilatin})]^{2+}$  (**16**) mit hoher Affinität und Spezifität an das Rev-RRE-Segment des HIV Typ 1 bindet und dadurch die Virusreplikation inhibiert. Eilatin (**7**) selbst, wie auch vergleichbare Ruthenium-Komplexe ohne Eilatin-Ligand waren um ein Vielfaches weniger aktiv als **16**<sup>[29]</sup>.



Dercitin (**15**)



$[\text{Ru}(\text{bpy})_2(\text{Eilatin})]^{2+}$  (**16**)

### 1.1.2.2 Antitumorale Aktivität von Pyridoacridinen

Neben den antimikrobiellen, antiparasitären, antiviralen und insektiziden Aktivitäten der Pyridoacridin-Alkaloide bietet deren antitumorales Wirkspektrum das wohl größte pharmakologische Potenzial. So besitzen fast alle Verbindungen dieser Naturstoffklasse eine signifikante zytotoxische *in vitro*-Aktivität gegenüber verschiedenen humanen und murinen Zelllinien. Der antitumorale bzw. zytotoxische Effekt dieser Naturstoffklasse lässt sich unter anderem mit deren Fähigkeit zur direkten und indirekten Wechselwirkung mit Nukleinsäuren der DNA erklären. Hierbei stehen verschiedene Mechanismen zur Diskussion, welche nach aktuellen Erkenntnissen häufig auch in Kombination für die beschriebene Wirkung verantwortlich sind<sup>[17]</sup>.

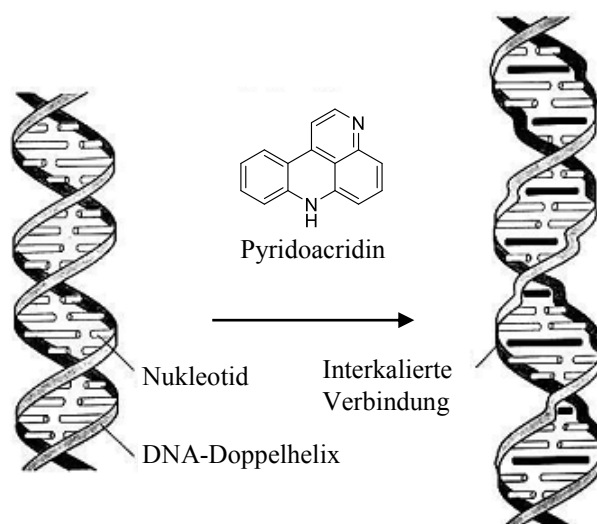


Abb. 1: DNA-Interkalation durch planare Pyridoacridine<sup>[30]</sup>.

Der zweifelsohne am besten untersuchte Wirkmechanismus der Pyridoacridine ist deren Fähigkeit zur DNA-Interkalation (Abb. 1). Da Vertreter dieser Naturstoffklasse über eine planare Struktur verfügen, können sich diese zwischen „gestapelten“ Basenpaaren der DNA-Doppelhelix einlagern<sup>[17]</sup>. Als Folge der Interkalation kommt es zu einer Veränderung der DNA-Topologie, wodurch wiederum DNA-metabolisierende Enzyme, zum Beispiel die Topoisomerasen oder Telomerasen, in ihrer Funktionsweise beeinträchtigt oder komplett inhibiert werden können. Als Konsequenz daraus können sich dann Störungen in verschiedenen Enzym-katalysierten Prozessen wie der Replikation oder der Proteinbiosynthese ergeben<sup>[17]</sup>. Das im Vergleich zu Ascididemin (**6**) weniger zytotoxische Deazaascididemin (**12**) ist bis zum

heutigen Tage der einzige bekannte Topoisomerase I-Inhibitor, wohingegen viele andere Pyridoacridine die Topoisomerase II hemmen<sup>[32]</sup>. Auch das tetracyclische Azaoxaporphin Sampangin (**14**) ist als potenter DNA-Interkalator und Topomerase-Inhibitor bekannt<sup>[17]</sup>.

Darüber hinaus kann die zytotoxische Aktivität von Pyridoacridinen mit Semichinon- oder Iminochinon-Einheiten auch mit deren Fähigkeit zur Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) erklärt werden. Abhängig vom jeweiligen pH-Wert entstehen hierbei aus molekularem Sauerstoff entweder das Superoxid- ( $O_2^{\cdot-}$ ) oder das Hydroperoxidradikal ( $HO_2^{\cdot-}$ ). Eine entsprechend stärkere zytotoxische Aktivität weisen demnach Vertreter dieser Naturstoffklasse auf, welche sowohl über die Fähigkeit zur DNA-Interkalation als auch über die Fähigkeit zur ROS-Bildung verfügen, da dadurch in unmittelbarer Nähe der DNA Radikale freigesetzt werden können<sup>[17]</sup>.

Nach einer QSAR-Studie von Debnath *et al.*<sup>[33]</sup> besitzt der Ring A von Ascididemin-Analoga große Bedeutung für die antitumorale Wirkung dieser Verbindungen. Demnach sind chemische Strukturvariationen vor allem in diesem Bereich entscheidend für eine Optimierung des antitumoralen Effekts. Aufgrund ihrer hohen DNA-Affinität werden Pyridoacridine auch als potenzielle Vektoren für chemotherapeutische Alkylantien in Erwägung gezogen<sup>[30]</sup>.

Aufgrund der vielfältigen biologischen Aktivitäten der Alkaloide aus dieser Naturstoffklasse und deren begrenzter Verfügbarkeit aus natürlichen Quellen ist die synthetische Darstellung dieser Verbindungen von großer Bedeutung für etwaige zukünftige medizinische Anwendungen. Nichtsdestotrotz stellen jedoch die schlechte Löslichkeit und die oft zu starke Zytotoxizität dieser Verbindungen aber auch große Probleme bzw. Herausforderungen für eine zukünftige pharmazeutische Applikation dar.



### 1.1.3 Biosynthese von Pyridoacridinen

Bis zum heutigen Tage wurde die Biosynthese von Pyridoacridinen nur am Beispiel des pentacyclischen Shermilamins B (**17**) genauer untersucht. Mit Hilfe von isotopenmarkierten Präkursoren konnte dabei von Steffan *et al.*<sup>[34]</sup> gezeigt werden, dass das Pyridoacridin **17** auf die Strukturbausteine Kynuramin (**18**), Dopa (**19**) und die Aminosäure Cystein (**20**) zurückzuführen ist. Kynuramin (**18**) und Dopa (**19**) sind dabei wiederum aus den Aminosäuren Tryptophan und Tyrosin hervorgegangen (Abb. 2)<sup>[30, 34]</sup>.

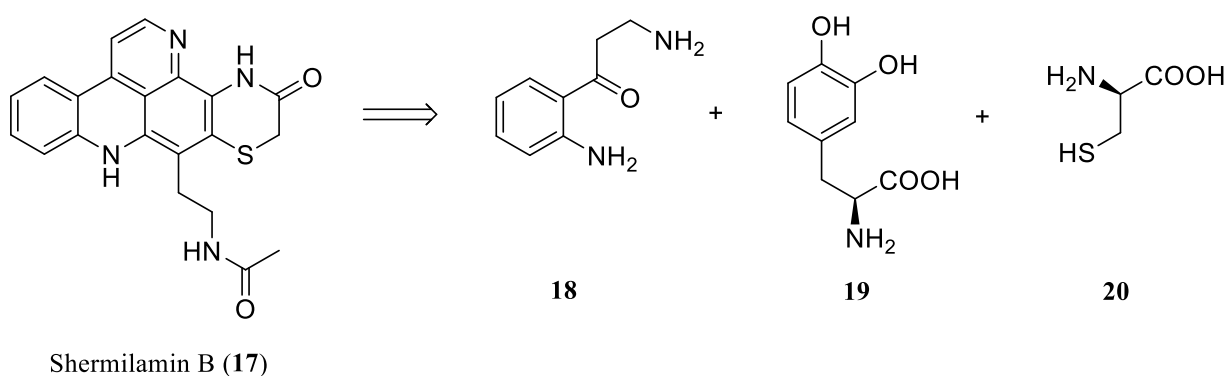


Abb. 2: Postulierte Biosynthese von Shermilamin B (**17**)<sup>[30, 34]</sup>.

## 1.2 Synthesen von Pyridoacridinen und dem Azaoxaporphin Sampangin

Da sich aus marinen Organismen wie Ascidien, Tunikaten oder Schwämmen die Alkaloide dieser Naturstoffklasse nur in sehr geringen Mengen isolieren lassen, wurden in den vergangenen drei Jahrzehnten zahlreiche Versuche zur synthetischen Darstellung dieser Verbindungen oder deren Derivate unternommen. Nicht zuletzt wegen der vielversprechenden biologischen Aktivitäten standen dabei Pyridoacridine vom *[kl]*-Typ stark im Fokus des Interesses. Eine besondere Stellung nehmen hierbei wiederum die Alkaloide vom Ascididemin-Typ ein, zu welchem neben Ascididemin (**6**) und dessen Derivate auch die Familie der Kuanoniamin-Alkaloide (vgl. **9**, **15**) als Thiazol-Analoga zu zählen sind.

### 1.2.1 Synthesen von Pyrido[2,3,4-*k*]acridinen

Die erste und bis dato effektivste Totalsynthese von Ascididemin (**6**) von Bracher<sup>[35]</sup> aus dem Jahr 1989 ist bis heute das „Maß aller Dinge“ für die Darstellung jeglicher Pyridoacridine vom [2,3,4-*k*]- oder Ascididemin-Typ. Die vierstufige Synthese beginnt mit einer  $\text{CeCl}_3$ -vermittelten oxidativen Aminierung von 2-Aminoacetophenon (**21**) und Chinolin-5,8-chinon (**22**). Das daraus resultierende Diarylamin **23** wird im darauf folgenden Schritt unter stark sauren Bedingungen (10 %  $\text{H}_2\text{SO}_4$  in Eisessig) zum Acridin **24** cyclisiert. Nach der Kondensation von **24** mit Dimethylformamiddiethylacetal (DMF-DEA) zum Enamin **25** gelingt die abschließende Anellierung von Ring E mit Hilfe von Eisessig und Ammoniumchlorid. Die Gesamtausbeute dieser vierstufigen Ascididemin-Synthese beträgt 43 %.

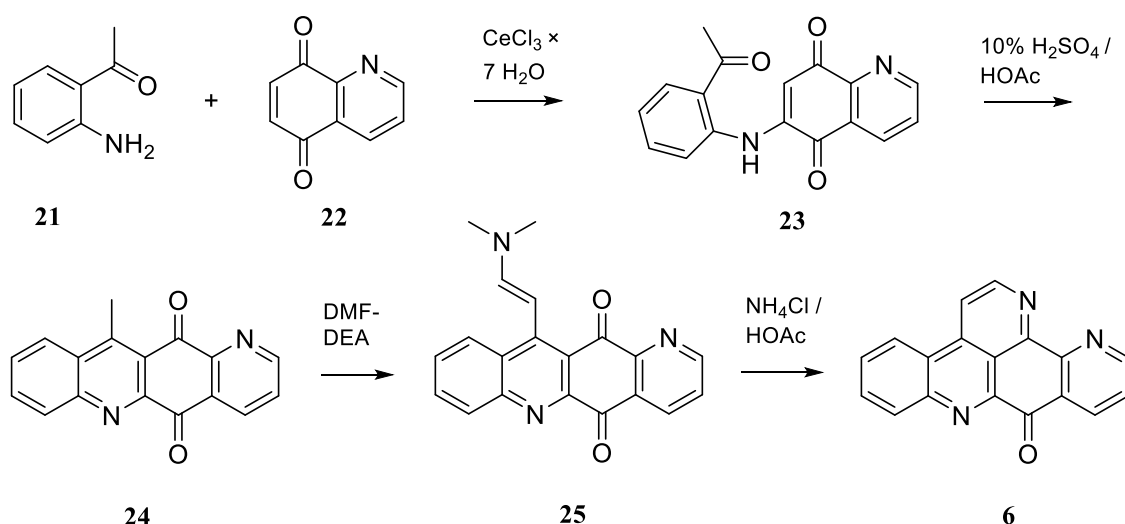
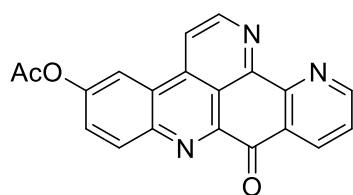
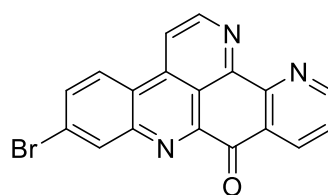


Abb. 3: Erste Totalsynthese von Ascididemin (**6**) nach Bracher<sup>[35]</sup>.

Dieser allgemein anwendbare synthetische Zugang zu **6** wurde in den darauffolgenden Jahren für die Darstellung vieler Pyridoacridine vom Ascididemin-Typ herangezogen. Unter Verwendung verschiedener Derivate des 2-Aminoacetophenons (**21**) und des Chinolin-5,8-chinons (**22**) konnten dadurch zum Beispiel die Pyridoacridine Kuanoniamin A (**9**), Deazaascididemin (**12**), Neocalliactinacetat (**26**) oder 2-Bromleptoclinidinon (**27**) dargestellt werden<sup>[36, 37]</sup>.



Neocalliactinacetat (**26**)



2-Bromleptoclinidinon (**27**)

Neben der von Bracher<sup>[35]</sup> beschriebenen Synthese von Ascididemin (**6**) wurden in den vergangenen 25 Jahren noch weitere analoge Syntheserouten publiziert. Unter Verwendung verschiedener Ring D-Äquivalente, welche Derivate des von Bracher verwendeten 2-Aminoacetophenons (**21**) darstellen, gelang es den Arbeitsgruppen um Echavarren<sup>[38]</sup>, Yao<sup>[39]</sup> und Kashman<sup>[40]</sup> **6** in Analogie zu dem oben beschriebenen Zugang<sup>[35]</sup> zu synthetisieren. Da die verwendeten Ring D-Äquivalente **28-30** Derivate des Tryptophanmetaboliten Kynuramin (**18**) darstellen, entfällt in diesen synthetischen Zugängen<sup>[38-40]</sup> der letzte Anellierungsschritt<sup>[35]</sup> zum Aufbau von Ring D (Abb. 4).

Im Gegensatz zu den bisher beschriebenen Ascididemin-Synthesen<sup>[38-40]</sup>, welche alle mehr oder weniger auf der von Bracher<sup>[35]</sup> entwickelten Methode beruhen, stellen die von Fernández-Puentes<sup>[41]</sup>, Thomas<sup>[42]</sup> und Kristensen<sup>[43]</sup> publizierten Syntheserouten komplett neue synthetische Herangehensweisen zur Darstellung von **6** dar. So basiert der von Fernández-Puentes<sup>[41]</sup> veröffentlichte Zugang auf einer Anellierung des Rings A mittels einer Hetero-Diels-Alder Cycloaddition zwischen dem Pyridoacridon **31** und Acrolein-Dimethylhydrazon (**32**). Thomas<sup>[42]</sup> hingegen gelang die Synthese von **6** durch eine photochemische Cyclisierungsreaktion des Chinonimins **33**, welches zuvor aus einem 1,10-Phenanthrolin generiert wurde. Neuesten Datums ist die Ascididemin-Synthese von Kristensen<sup>[43]</sup>, in welcher **6** aus einer anionischen Kaskadenreaktion am Phenylbipyridyl **34** hervorgeht (Abb. 4).

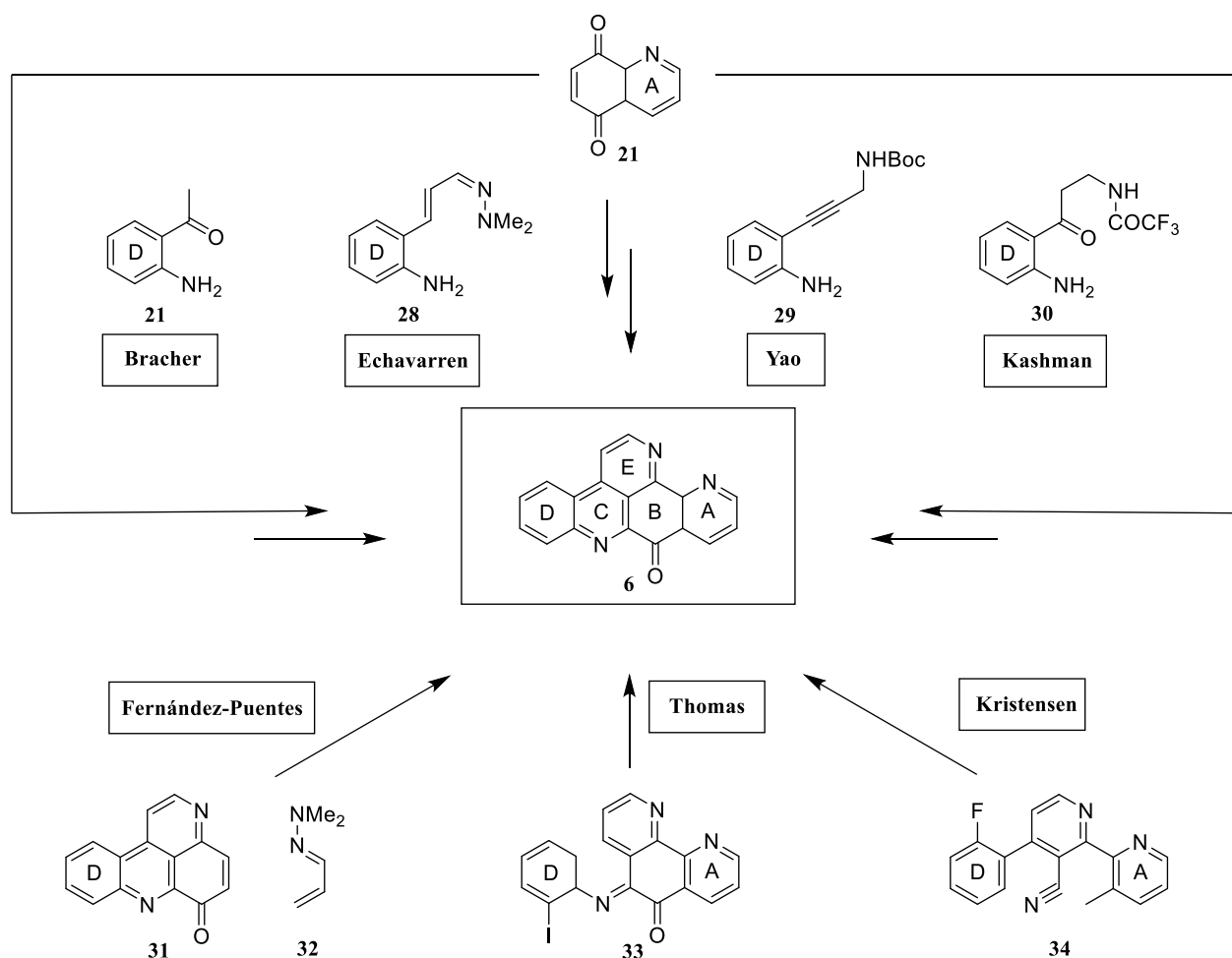


Abb. 4: Synthetische Zugänge zu Ascididemin (**6**)<sup>[35, 38-43]</sup>.

## 1.2.2 Synthesen von Eilatin

Eilatin (**7**) wurde 1988 von Rudi *et al.*<sup>[44]</sup> aus einem Tunikaten (*Eudistoma sp.*) aus dem Golf von Eilat (Rotes Meer, Israel) isoliert und beschrieben. Bis dato stellt die symmetrische Verbindung **7** das einzige bekannte heptacyclische Alkaloid aus der Gruppe der Pyridoacridine dar. Obwohl **7** und dessen Ruthenium-Komplexe<sup>[29]</sup> über ein sehr interessantes biologisches Wirkspektrum verfügen, wurden bis zum heutigen Tage lediglich drei synthetische Zugänge zu diesem symmetrischen Heptacyclus entwickelt.

Die erste Totalsynthese von Eilatin (**7**) wurde von Nakahara *et al.*<sup>[45]</sup> im Jahre 1993 publiziert. Hierbei wurde aus dem *p*-Chinon **36**, welches über mehrere Syntheseschritte aus dem 2-Chinonilol **35** synthetisiert wurde, in einer oxidativen Aminierung mit 2-Aminoacetophenon

(**21**) das Addukt **37** gebildet. Nach einer säurekatalytischen Cyclisierung und einem Anellierungsschritt, woraus die Verbindungen **38** und **39** hervorgingen, konnte schließlich mittels katalytischer Hydrierung das heptazyklische Alkaloid **7** mit einer Gesamtausbeute von 15 % über sieben Syntheseschritte dargestellt werden (Abb. 5)<sup>[45]</sup>.

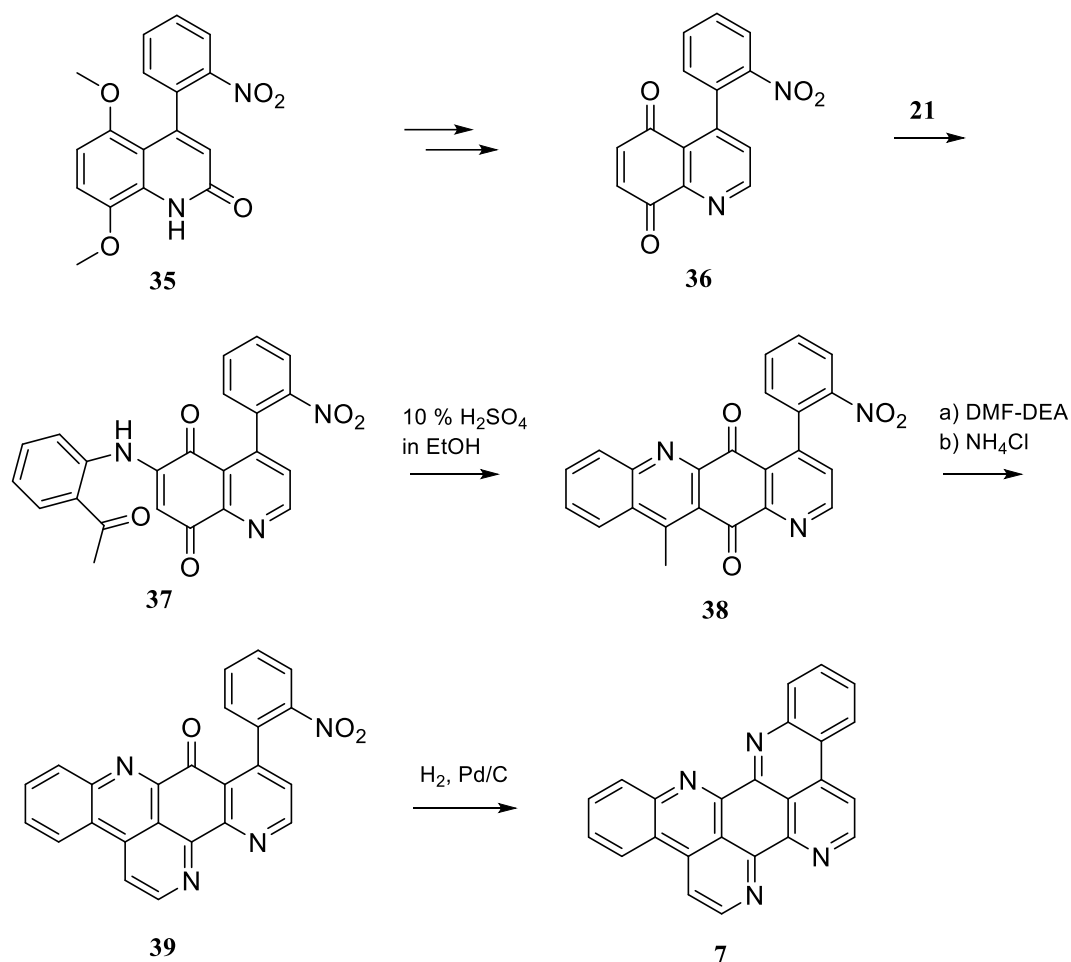
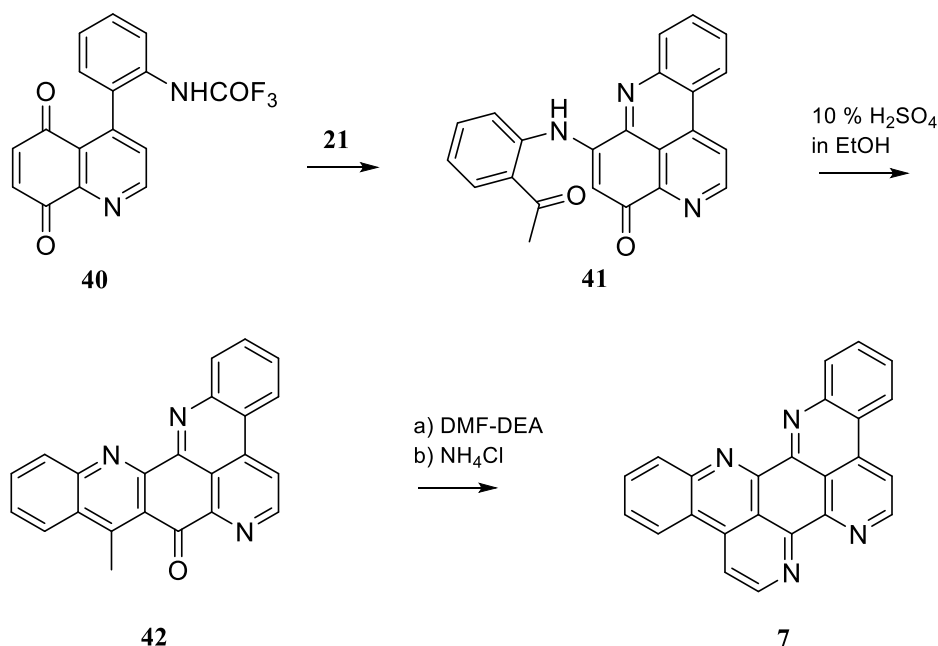
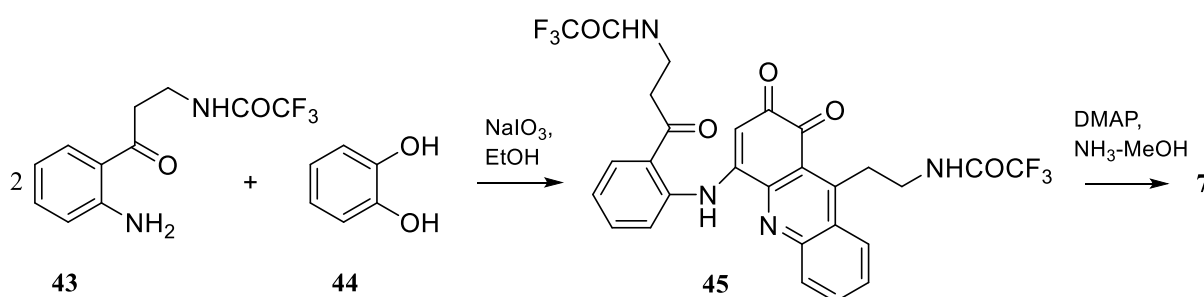


Abb. 5: Erste Totalsynthese von Eilatin (**7**) nach Kubo<sup>[45]</sup>.

Darüber hinaus gelang Kubo auch die Darstellung von Eilatin (**7**) ausgehend von dem *p*-Chinon **40**. Mittels einer CeCl<sub>3</sub>-vermittelten oxidativen Aminierung von 2-Aminoacetophenon (**21**) an **40** konnte zunächst das Benzophenanthrolin **41** dargestellt werden. In Analogie zu der oben beschriebenen Sythsesroute wurde dann **41** mittels säurekatalytischer Cyclisierung zu dem Hexacyclus **42** umgesetzt. Die abschließende Anellierung wurde abermals unter Verwendung von DMF-DEA und Ammoniumchlorid durchgeführt, so dass Eilatin (**7**) schließlich mit einer Gesamtausbeute von 16 % vorlag (Abb. 6)<sup>[45]</sup>.


 Abb. 6: Synthese von Eilatin (7) ausgehend von dem *p*-Chinon 40<sup>[45]</sup>.

Die von Kashman<sup>[46]</sup> veröffentlichte zweistufige biomimetische Synthese von 7 basiert auf einer Umsetzung eines Kynuramin-Derivats (43) und Brenzcatechin (44). Im ersten Schritt wird zunächst mit Hilfe von NaIO<sub>3</sub> 44 zum *o*-Benzochinon oxidiert, woraufhin dann 45 aus einer oxidativen Aminierung zwischen 43 und dem *o*-Benzochinon hervorgeht. Der finale Anellierungsschritt gelingt den Autoren schließlich unter Verwendung von NH<sub>3</sub> und DMAP (Abb. 7). Die beschriebene Synthese legt nahe, dass *o*-Benzochinon und Kynuramin als potenzielle biosynthetische Präkursoren von Eilatin (7) fungieren. Die Gesamtausbeute dieser zweistufigen Totalsynthese beträgt aber lediglich 10 %<sup>[46]</sup>.


 Abb. 7: Zweistufige biomimetische Totalsynthese von Eilatin (7) nach Kashman<sup>[46]</sup>.

### 1.2.3 Synthese des Azaoxoporphin-Alkaloids Sampangin

Das strukturell mit den Pyridoacridinen nahe verwandte tetracyclische Alkaloid Sampangin (**14**) wurde 1986 von Rao *et al.*<sup>[47]</sup> aus der Rinde des in Asien und Afrika vorkommenden Baums (*Cananga odorata*) isoliert und beschrieben. Die erste Totalsynthese wurde zwei Jahre später von Bracher<sup>[48]</sup> veröffentlicht. Hierbei wurde zunächst 2-Brom-1,4-naphthochinon (**46**) mit Crotonaldehyd-dimethylhydrazon (**47**) in einer Hetero-Diels-Alder-Cycloaddition zum Dihydropyridin **48** umgesetzt. Ohne Isolierung des Zwischenprodukts **48** konnte das 4-Methylbenzo[g]chinolin-5,10-dion (**49**) nach mehrstündigem Erhitzen und einer damit einhergehenden thermischen Abspaltung von Dimethylamin isoliert werden. Die finale Anellierung gelang dem Autor schließlich unter Verwendung von DMF-DEA und Ammoniumchlorid im Eintopfverfahren. Die Gesamtausbeute dieser zweistufigen Totalsynthese von **14** beträgt somit 50 % (Abb. 8)<sup>[48]</sup>.

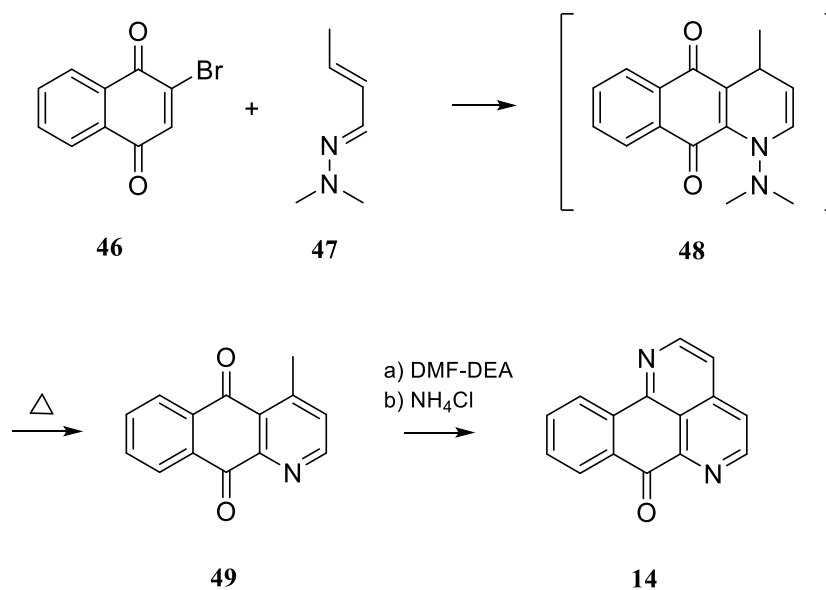


Abb. 8: Totalsynthese von Sampangin (**14**) nach Bracher<sup>[48]</sup>.



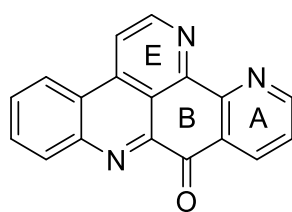
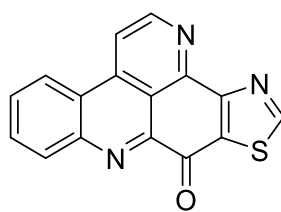
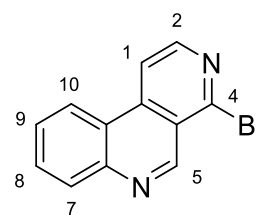


## 2 Themenstellung und Syntheseplanung

### 2.1 Themenstellung

Das primäre Ziel dieser Dissertation war die Entwicklung alternativer Syntheserouten für die Darstellung verschiedener Pyridoacridin-Alkaloide mit einem Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Grundgerüst (**3**), deren bekanntester Vertreter das pentacyclische Ascididemin (**6**) ist. Da alle Naturstoffe vom Ascididemin-Typ einerseits über vielfältige biologische Aktivitäten verfügen, aber andererseits nur in äußerst geringen Mengen aus ihren natürlichen Quellen isoliert werden können, ist eine synthetische Darstellung für weitere medizinisch-chemische Untersuchungen unumgänglich. Hinsichtlich der Aufklärung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und einer Optimierung der biologischen Effekte sollten darüber hinaus von dem genannten Naturstoff auch Analoga synthetisiert werden. In diesem Zusammenhang sind nach Debnath *et al.*<sup>[33]</sup> vor allem Ring A-Analoga von **6** von großem Interesse, da diese über ein großes biologisches Potenzial verfügen.

Die neu zu entwickelnden Syntheserouten zu Pyridoacridinen vom [2,3,4-*kl*]-Typ sollten sich dabei prinzipiell von der von Bracher<sup>[35]</sup> beschriebenen Methode zur Darstellung von Ascididemin (**6**) unterscheiden, in welcher der Ring E erst im Anschluss an den Aufbau des AcridinGrundkörpers synthetisiert wurde. Aufgrund der begrenzten Zugänglichkeit von verschieden substituierten Edukten, wie zum Beispiel substituierten Chinolin-5,8-chinonen und Analoga als Ring A + B- Bausteine, ist die Methode von Bracher<sup>[35]</sup> hinsichtlich einer geplanten Funktionalisierung von Ring A wenig geeignet.

Ascididemin (**6**)Kuanoniamin A (**9**)**50**

Ausgehend von dem zentralen und leicht zugänglichen Baustein 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**) sollten dabei zunächst verschiedene 4-mono- oder 4,5-

disubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridine entwickelt werden, aus denen dann in einer oder mehreren Folgereaktionen verschiedene polycyclische Pyridoacridine vom [2,3,4-*kl*]-Typ mit hoher Variabilität in Ring A dargestellt werden sollten (Abb. 9). Frühere Versuche bezüglich einer größeren strukturellen Variabilität und Diversität des Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Grundgerüsts (**3**) wurden bereits von Bouffier *et al.*<sup>[49]</sup> unternommen und datieren aus dem Jahr 2009.

Die ersten gezielten Funktionalisierungen des Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Grundgerüsts an den Positionen C-4 und C-5 gehen auf Quéguiner<sup>[50]</sup> zurück. Seiner Arbeitsgruppe gelang eine chemo- und regioselektive Funktionalisierung an C-5 mittels nukleophiler Additionsreaktionen und anschließender Rearomatisierung, wobei unter Verwendung der entsprechenden Lithiumorganyle Alkyl-, Phenyl- und Pyridylreste addiert werden konnten. Die für eine Darstellung von Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen notwendige Carbonylgruppe an C-5 konnte jedoch nur über mehrere Schritte durch Oxidation einer Methylgruppe an C-5 zum Aldehyd realisiert werden. Eine direkte Einführung einer Carbonyl- oder Carboxylgruppe an C-5 ist mit der von Quéguiner beschriebenen Methode jedoch nicht zu bewerkstelligen. Die Position C-4 wurde mit Hilfe verschiedener Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen funktionalisiert, wobei monosubstituiertes 4-Chlorbenzo[*c*][2,7]naphthyridin als Edukt fungierte.

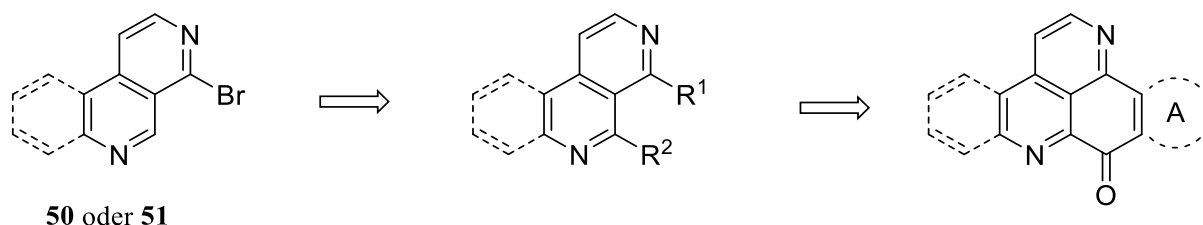


Abb. 9: Geplante Synthese verschiedener Pyridoacridine vom [2,3,4-*kl*]-Typ und Azaoxoaporphine vom Sampangin-Typ mit hoher Variabilität in Ring A ausgehend von den Edukten **50** und **51**.

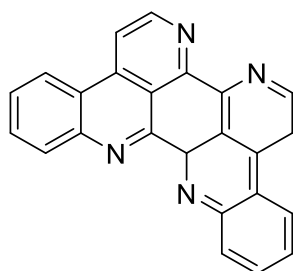
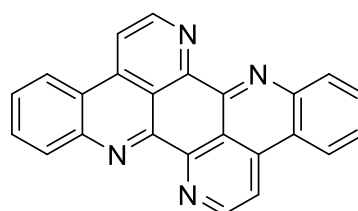
Aufbauend auf der Dissertation von Raeder<sup>[51]</sup> und meiner eigenen Masterarbeit<sup>[52]</sup>, in welchen bereits eine Ethoxycarboxylierung von C-5 mittels Minisci-Reaktionen in geringen Ausbeuten gelungen war, sollten in dieser Arbeit zunächst Optimierungsversuche hinsichtlich höherer Ausbeuten unternommen werden. Außerdem sollte die abschließende säurekatalysierte Cyclisierung mittels Trifluormethansulfonsäure zu verschiedenen Ring A-Analoga von **6** ebenfalls optimiert werden. Unter Anwendung dieser Methode sollte darüber hinaus auch eine

Totalsynthese des pentacyclischen Alkaloids Kuanoniamin A (**9**) versucht werden, da dieses ebenfalls ein Ring A-Analogon von Ascididemin (**6**) ist.

Da mit der von Raeder und Plodek etablierten Methode zur Darstellung von Ring A-Analoga von **6** lediglich elektronenreiche Aromaten beziehungsweise solche mit elektronenschiebenden Substituenten als Ring A-Äquivalente eingeführt werden können, sollte darüber hinaus ein weiterer synthetischer Zugang entwickelt werden, welcher auch die Einführung elektronenarmer, deaktivierter (Hetero-)Aromaten als potenzielle Ring A-Äquivalente ermöglicht.

Neben den biologisch sehr vielversprechenden Pyridoacridin-Alkaloiden mit Pyrido[2,3,4-*k*]acridin-Grundgerüst (**3**) sollte außerdem in dieser Arbeit eine neue Syntheseroute zu dem strukturell sehr nahe verwandten Azaoxoporphin-Alkaloid Sampangin (**14**) entwickelt werden. Da, wie bereits in der Einleitung erwähnt, **14** und dessen Analoga ebenfalls über ein großes biologisches Potenzial verfügen, sollte die neu zu entwickelnde Methode auch die Synthese variabel substituierter Sampangin-Analoga ermöglichen. Abermals kann hierbei nicht auf die von Bracher etablierte Sampanginsynthese<sup>[48]</sup> zurückgegriffen werden, da die eingesetzten Edukte in dieser Methode nur schwer zu funktionalisieren sind. In Analogie zu den anvisierten Pyrido[2,3,4-*k*]acridinen sollte in der neuen Syntheseroute zur Darstellung von Azaoxoporphinen vom Sampangin-Typ das 1-Brom-2,7-naphthyridin (**51**) als Edukt dienen (Abb. 9).

Eine weitere Zielstruktur dieser Arbeit bestand in dem heptacyclischen Alkaloid Eilatin (**7**). Da die bereits in der Einleitung beschriebenen Totalsynthesen von Kubo<sup>[45]</sup> und Kashman<sup>[46]</sup> von komplexen und schwer zu funktionalisierenden Edukten ausgehen, sollte ein neuer synthetischer Zugang zu dem Heptacyclus **7** erarbeitet werden, welcher ausgehend von einfach darzustellenden Edukten auch die Option für etwaige Funktionalisierungen eröffnet. Neben der heptacyclischen Zielstruktur **7** sollte außerdem die synthetische Darstellung der isomeren Verbindung Isoeilatin (**52**) versucht werden.

Eilatin (**7**)Isoeilatin (**52**)

## 2.2 Syntheseplanung

### 2.2.1 Synthese von Pyrido[2,3,4-*k*]acridinen mittels säurekatalysierter Cyclisierung

Aufbauend auf der Dissertation von Raeder<sup>[51]</sup> und meiner eigenen Masterarbeit<sup>[52]</sup> sollte der in diesen Arbeiten bereits etablierte Zugang zur Darstellung verschiedener Ring A-Analoga von **6** hinsichtlich einer Steigerung der Ausbeute und einer breiteren Variabilität der eingesetzten Ring A-Äquivalente optimiert werden (Abb. 10). Ausgehend von dem zentralen Baustein 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**) war die Einführung einer Ethoxycarbonylgruppe mittels Minisci-Reaktion an C-5 gelungen, dies jedoch lediglich mit Ausbeuten unter 30 %. Die bei diesen Untersuchungen generierten Ethoxycarbonylradikale wurden unter „Fenton-Bedingungen“ erzeugt, wobei Ethylpyruvat als Radikalpräkursor fungierte. Bei der Fenton-Reaktion handelt es sich um eine durch Eisen(II)salze vermittelte Oxidation organischer Substrate im sauren Milieu unter Einsatz von Wasserstoffperoxid.

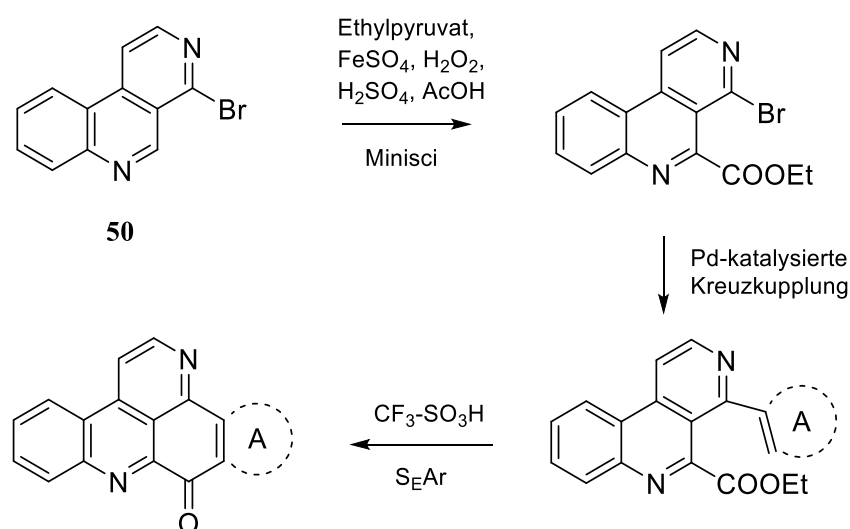


Abb. 10: Syntheseroute zu Ring A-Analoga von Ascididemin (**6**) nach Raeder<sup>[51]</sup> und Plodek<sup>[52]</sup>.

Die Funktionalisierung der Position 4 des Tricyclus **50** mit verschiedenen (Hetero)-Aromaten mittels Suzuki-Kupplung war bereits in moderaten bis guten Ausbeuten gelungen, wurde jedoch nur an wenigen Beispielen durchgeführt (Abb. 10). Im Hinblick auf eine breitere

Variabilität von Ring A der darzustellenden Pyrido[2,3,4-*k*]acridine sollten an dieser Stelle noch andere Aromaten an Position 4 eingeführt werden. Auch die von Raeder vergeblich versuchte Funktionalisierung von C-4 mit einem Thiazolsubstituenten mittels Stille-Kupplung sollte noch einmal untersucht werden. Das dadurch generierte 4,5-disubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin würde eine unmittelbare Vorstufe des pentacyclischen Alkaloids Kuanoniamin A (**9**) darstellen. Ferner könnten verschiedene Thiazolsubstituenten auch durch eine Kondensation eines  $\alpha$ -Bromketons an C-4 mit verschiedenen Thioamiden aufgebaut werden (Abb. 11).

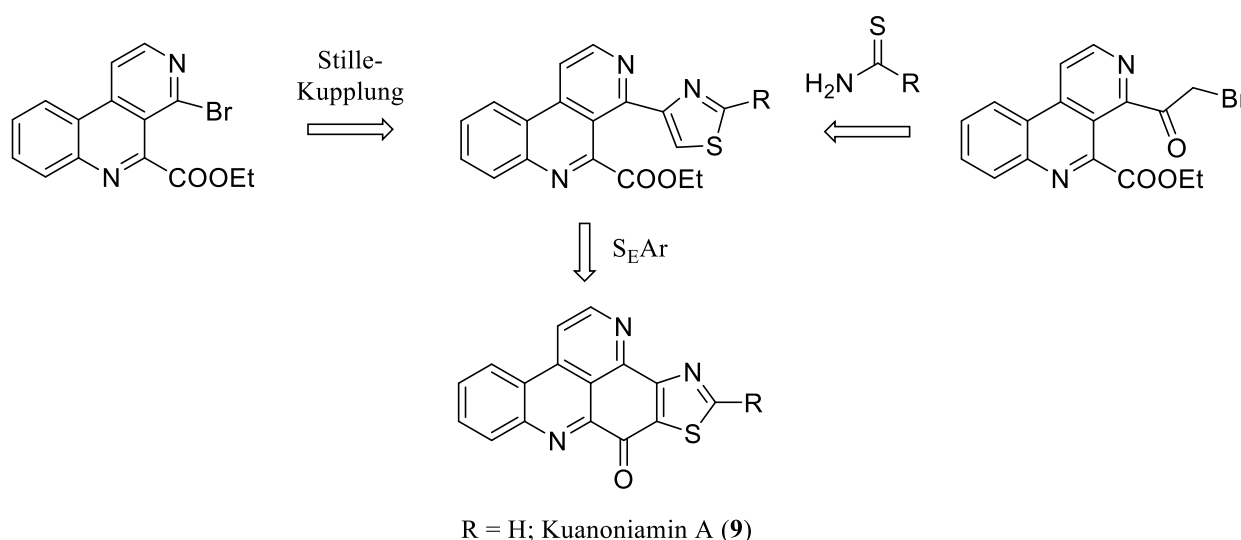
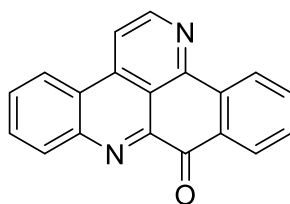
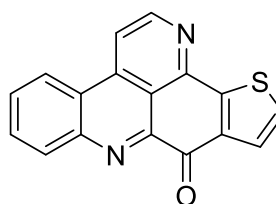


Abb. 11: Geplante Syntheseroute zu Kuanoniamin A (**9**).

Der darauf folgende Schritt, die Trifluormethansulfonsäure-katalysierte Cyclisierung der verschiedenen 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridine, gelang wie bereits erwähnt in zufriedenstellenden Ausbeuten, konnte jedoch nur an elektronenreichen Ring A-Äquivalenten, wie unsubstituierten Phenyl- oder Thienylresten, durchgeführt werden (Abb. 10). Auch eine Cyclisierung von 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridinen mit schwach elektronenziehenden Funktionen an Ring A, wie Chlor- oder Bromsubstituenten, ist jedoch unter Anwendung dieser Methode nicht gelungen. Letztendlich konnten mit dieser Methode bis dato lediglich zwei pentacyclische Ring A-Analoga von **6** dargestellt werden. Diese sind das pentacyclische Deazaascididemin (**12**) und das Thiophen-Analogon **53**.

Deazaascididemin (**12**)**53**

Da die regioselektive Einführung einer Ethoxycarbonylgruppe an C-5 von **50** mittels Minisci-Reaktion lediglich in Ausbeuten unter 30 % gelang, sollte im Rahmen dieser Arbeit zunächst dieser Syntheseschritt optimiert werden. Die bei diesen Untersuchungen generierten Ethoxycarbonylradikale wurden wie bereits erwähnt unter „Fenton-Bedingungen“ erzeugt, wobei Ethylpyruvat als Radikalpräkursor diente. Unter modifizierten Reaktionsbedingungen, wie zum Beispiel der Verwendung anderer Eisen(II)-Salze oder verschiedener Peroxide, könnte sich die Ausbeute dieses Syntheseschrittes unter Umständen steigern lassen. Auch ein Einsatz anderer Radikalpräkursoren, wie zum Beispiel Methylpyruvat, könnte in dieser Hinsicht sehr vielversprechend sein. Unter Verwendung verschiedener Boronsäuren und Stannanverbindungen sollte im darauf folgenden Schritt mittels Suzuki- und Stille-Kreuzkupplungen die gewünschte höhere Variabilität von Ring A der darzustellenden Pyridoacridine gelingen. Da die Trifluormethansulfonsäure-katalysierte Cyclisierung jedoch nicht an elektronenarmen Ring A-Äquivalenten durchgeführt werden kann, sollten hierbei hauptsächlich elektronenreiche Reste an Position 4 eingeführt werden.

## 2.2.2 Alternative Synthese von Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen mittels Ringmetallierung als kritischem Schritt

### 2.2.2.1 Ringschluss durch intramolekulares „Trapping“ einer Esterfunktion

Da die unter 2.2.1 beschriebene Friedel-Crafts-ähnliche Cyclisierungsreaktion lediglich an elektronenreichen Ring A-Äquivalenten durchgeführt werden kann, sollte ein weiterer synthetischer Zugang zu Pyridoacridin-Alkaloiden mit Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-Grundgerüst (**3**) erschlossen werden, welcher auch die Einführung elektronenarmer Ring A-Äquivalente ermöglicht. Hierzu sollten zunächst an Position 4 des Tricyclus **50** mit Hilfe Palladium-

katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen verschiedene (Hetero)-Aromaten mit *ortho*-ständigen Esterfunktionen eingeführt werden. Durch eine darauffolgende intramolekulare Cyclisierungsreaktion sollten nun auf diesem Wege auch elektronenarme Ring A-Ascididemin-Analoga oder die entsprechenden Naturstoffe zugänglich sein. Da eine säurekatalysierte elektrophile aromatische Substitutionsreaktion an Pyridinen nicht oder nur unter drastischen Bedingungen durchführbar ist, ist die unter 2.2.1 beschriebene Cyclisierungsmethode für dieses Vorhaben nicht geeignet. Wesentlich vielversprechender sollte in diesem Zusammenhang ein Einsatz von sterisch gehinderten Metallamidbasen sein. Durch eine regioselektive Metallierung an C-5 des Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Grundgerüsts der zuvor synthetisierten Biaryle könnten dann in Folge einer intramolekularen Abfangreaktion (intramolekulares „Trapping“) verschiedene Pyrido[2,3,4-*kl*]acridine generiert werden (Abb. 12). In der Vergangenheit wurden bereits vergleichbare intramolekulare Cyclisierungen unter Verwendung von sterisch gehinderten Metallamidbasen beschrieben<sup>[53]</sup>. Zum Einsatz kamen hierbei vor allem die Basen LiTMP und LDA. Da in der jüngeren Vergangenheit vor allem von Knochel<sup>[54]</sup> große Anstrengungen in Bezug auf eine Weiterentwicklung verschiedener Lithiumchlorid-solubilisierten 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl-Basen ( $\text{TMP}_n\text{MX}_m \cdot p\text{LiCl}$ ) angestellt wurden, sollten Vertreter dieser neueren TMP-Generation auch für die angestrebten intramolekularen Cyclisierungen in Frage kommen. Sehr vielversprechend erschien in diesem Kontext der Einsatz von  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ , da mit dieser Base bereits eine regioselektive Magnesierung am Isochinolin in Position 1 gelungen war<sup>[55]</sup>. Ausgehend von 1-Brom-2,7-naphthyridin (**51**) sollten nach diesem Schema auch die zu synthetisierenden Azaoxaporhine vom Sampangin-Typ zugänglich sein (Abb. 12).

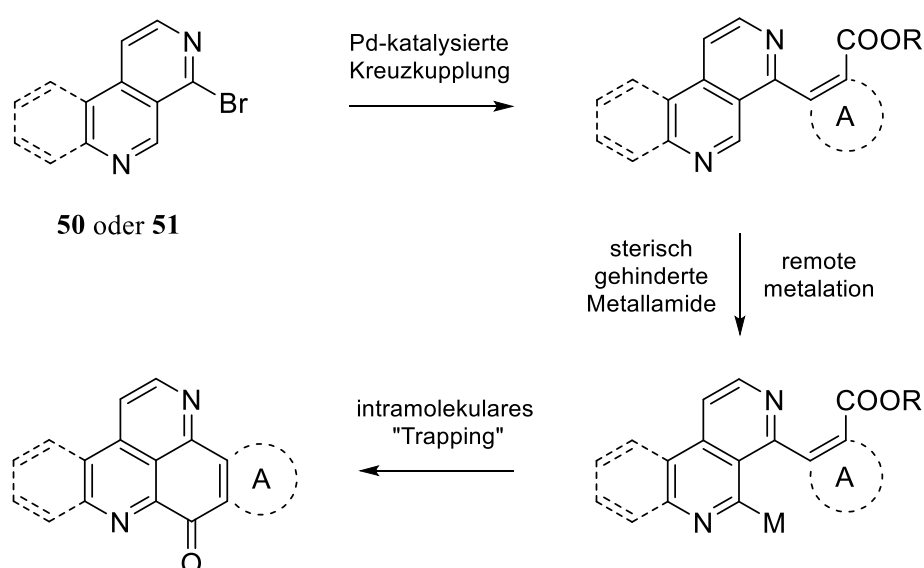


Abb. 12: Geplante Syntheseroute zu verschiedenen Pyridoacridinen vom [2,3,4-*kl*]-Typ und Azaoxaporphinen vom Sampangin-Typ mit hoher Variabilität in Ring A ausgehend von den Edukten **50** und **51**.

### 2.2.2.2 Ringschluss mittels intramolekularer Biaryl-Synthese

Darüber hinaus sollte eine weitere Funktionalisierung der Position 5 des zentralen Intermediats 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**) auch mit Hilfe gehinderter Metallamidbasen erreicht werden können. Nach einer regioselektiven, direkten Metallierung durch sterisch gehinderte TMP-Basen<sup>[54]</sup> an C-5 von **50** sollten zunächst durch Abfangen der metallierten Spezies mit verschiedenen aromatischen Aldehyden die entsprechenden sekundären Alkohole generiert werden können. Unter formaler Abspaltung von Bromwasserstoff bzw. Brom sollte eine nachfolgende, intramolekulare Cyclisierung zu den gewünschten Pyridoacridin-Alkaloiden vom [2,3,4-*kl*]-Typ möglich sein. Besonders geeignet erscheinen in diesem Zusammenhang Palladium-katalysierte Kreuzkupplungsreaktionen oder photochemische Cyclisierungsreaktionen. Vergleichbare Ringschlüsse wurden darüber hinaus auch auf radikalischem Wege unter Verwendung von AIBN und Bu<sub>3</sub>SnH erfolgreich durchgeführt<sup>[56]</sup>. Die finale Cyclisierung kann hierbei sowohl auf der Oxidationsstufe eines sekundären Alkohols, als auch auf der des entsprechenden Ketons an C-5 versucht werden. Letztere sollten



unter milden Oxidationsbedingungen leicht aus den entsprechenden sekundären Alkoholen generiert werden können (Abb. 13). Unter Verwendung der entsprechenden aromatischen Aldehyde könnten unter Anwendung dieser Methode auch die marinen Alkaloide Ascididemin (**6**) und Kuanoniamin A (**9**) dargestellt werden.

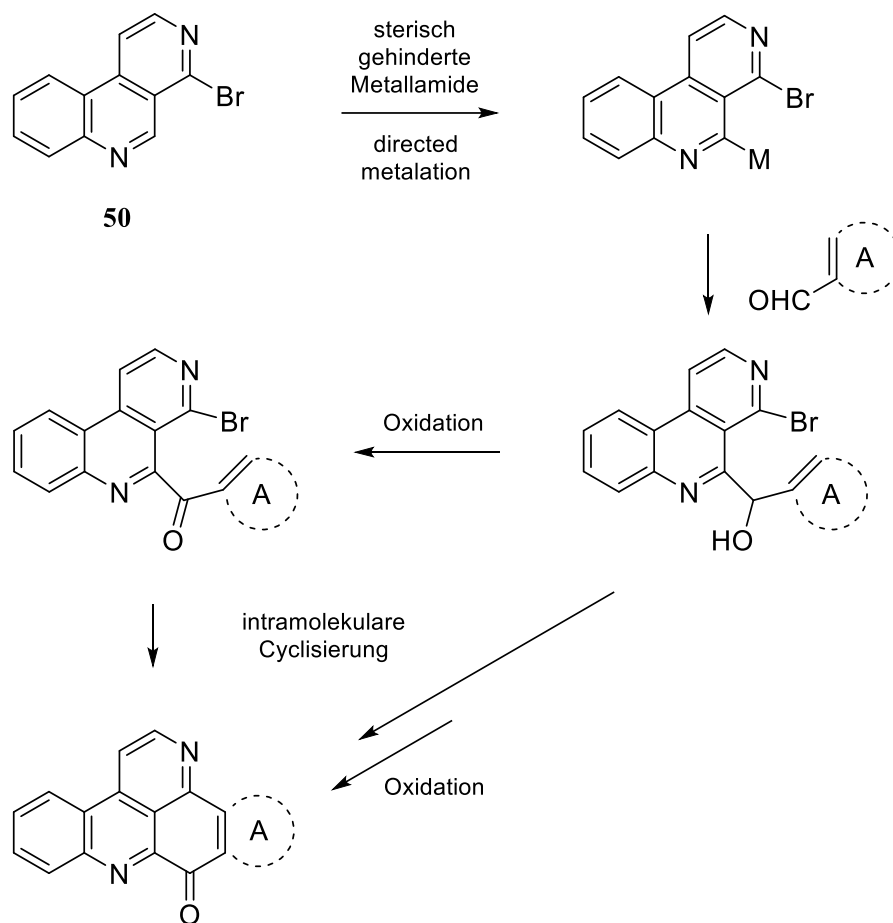


Abb. 13: Geplante Syntheseroute zu Pyridoacridinen vom [2,3,4-*kl*]-Typ und mit hoher Variabilität in Ring A ausgehend von Tricyclus **50**.

### 2.2.3      Synthese von Eilatin und dessen Isomer Isoeilatin

Ausgehend von dem Acridon **54**, welches über eine Friedländer-Kondensation von 2-Aminoacetophenon (**21**) und 1,3-Cyclohexandion zugänglich ist, sollte ein neuer Syntheseweg zu dem heptazklischen Alkaloid Eilatin (**7**) etabliert werden. Unter Verwendung von *m*CPBA oder H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sollte zunächst das Acridon **54** in das entsprechende *N*-Oxid überführt werden. Da sowohl die Methylengruppen an Position 2 und 4, als auch die Methylgruppe an C-9 von **54** azide Wasserstoffatome besitzen<sup>[57]</sup>, müssten die Reaktionsbedingungen der darauffolgenden Kondensationsreaktion mit Dimethylformamid-diethylacetal (DMF-DEA) insofern optimiert werden, dass diese regioselektiv nur an der aziden Methylgruppe an C-9 erfolgt. Die anschließende Anellierung von Ring D sollte durch Umsetzung des so generierten Enamins mit Ammoniumchlorid<sup>[35]</sup> erfolgen, so dass dadurch im Eintopfverfahren das gewünschte tetracyclische *N*-Oxid **55** erzeugt werden kann. Mittels Boeckelheide-Umlagerung sollte dann das *N*-Oxid zum benzylständigen Essigsäureester umgesetzt werden. Nach Hydrolyse des Esters sollte die dadurch erzeugte sekundäre Alkoholfunktion unter milden Oxidationsbedingungen zum entsprechenden Keton **56** oxidiert werden. Durch eine darauffolgende Friedländer-Kondensation mit 2-Aminoacetophenon (**21**) und eine anschließende Oxidation der benzyllischen Methylengruppe zum Keton sollte die hexacyclische Eilatin-Vorstufe dargestellt werden können. Die abschließende Anellierung sollte dann in Analogie zu der von Bracher beschriebenen Methode<sup>[35]</sup> unter Verwendung DMF-DEA und Ammoniumchlorid erfolgen (Abb. 14).

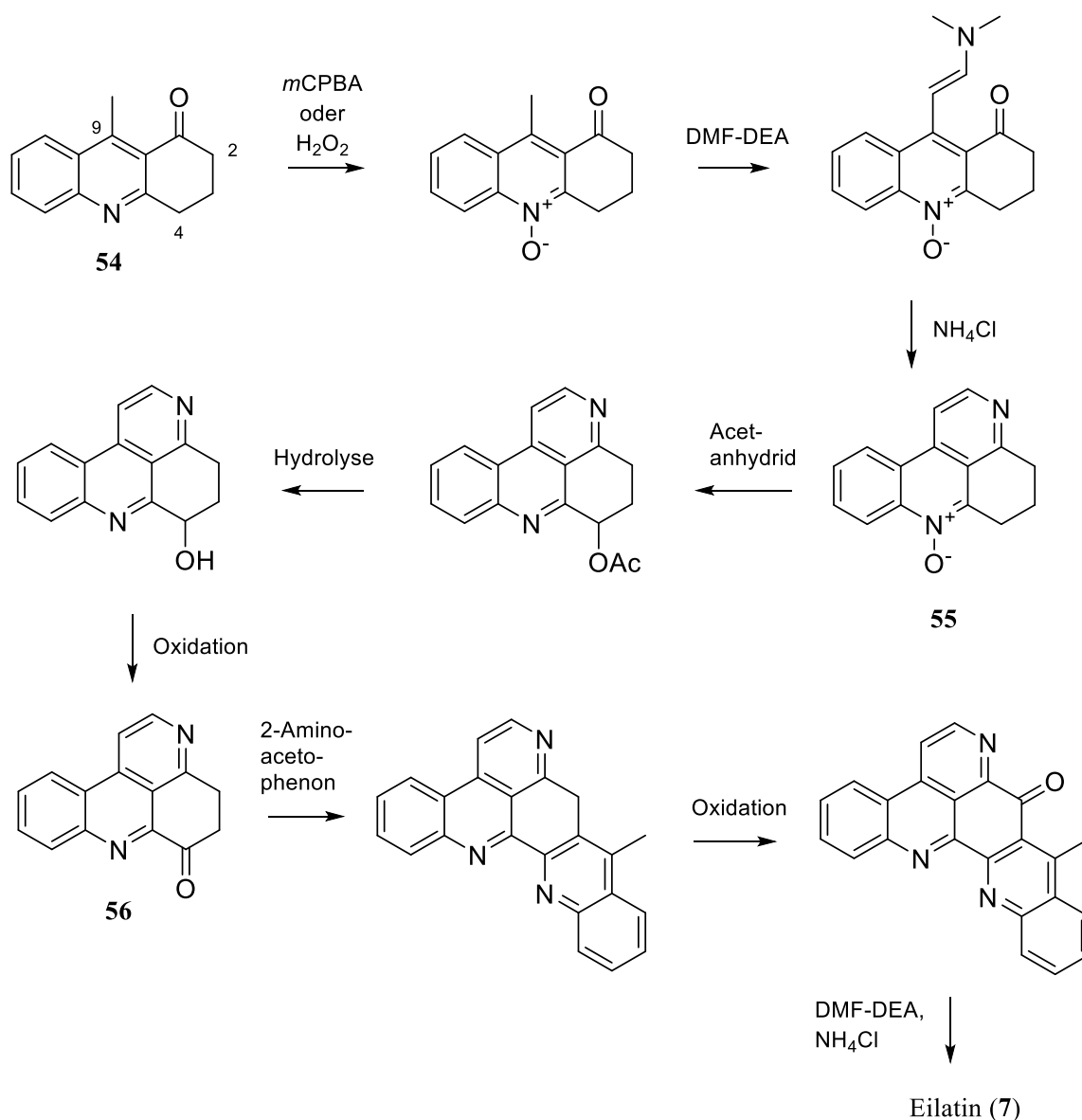


Abb. 14: Geplante Syntheseroute zur Darstellung von Eilatin (7).

Für die Darstellung von Isoeiltain (**52**) sollte im Prinzip die gleiche Synthesestrategie anwendbar sein, jedoch sollte im Unterschied zur geplanten Eilatin-Synthese das stellungsisomere Keton **57** als zentrales Intermediat fungieren. Dieses sollte ebenfalls aus der Vorstufe **54** hergestellt werden. Nach einer erfolgten Kondensationsreaktion von **54** mit DMF-DEA sollte das dadurch generierte Enamin mit Hydroxylamin<sup>[58]</sup> zum entsprechenden tetracyclischen *N*-Oxid umgesetzt werden können. Die folgenden Syntheseschritte sollten dann analog der oben beschriebenen Eilatin-Synthese durchzuführen sein (Abb. 15).

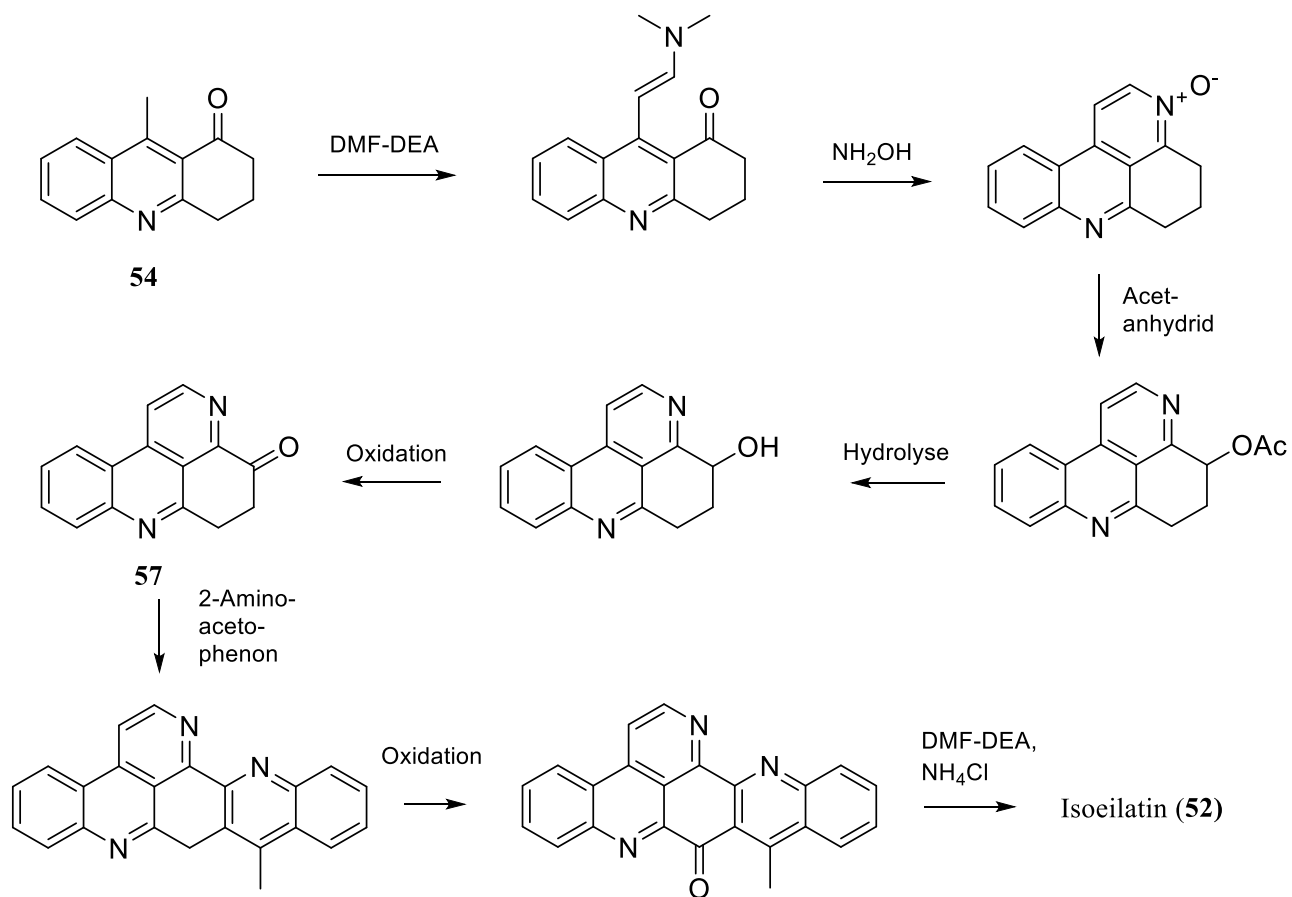


Abb. 15: Geplante Syntheseroute zur Darstellung von Isoelatin (52).

### 3 Synthesen

Das Synthesekapitel ist in vier Abschnitte unterteilt. Der erste Abschnitt beschäftigt sich mit der Synthese von penta- und hexacyclischen Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen mittels säurekatalysierter Cyclisierung von verschiedenen 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]-naphthyridinen. Im zweiten und dritten Teil werden alternative synthetische Zugänge zu Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen und Azaoxoaporphinen vom Sampangin-Typ mittels Ringmetallierung als kritischem Schritt beschrieben. Ausgehend von 4-monosubstituierten Benzo[*c*][2,7]-naphthyridinen wird der finale Ringschluss im zweiten Abschnitt durch intramolekulares „Trapping“ einer Esterfunktion erreicht. Im darauf folgenden dritten Teil sollte die abschließende Cyclisierung der an Position 5 substituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridine durch eine intramolekulare Biarylsynthese erfolgen. Im letzten Abschnitt des Synthesekapitels werden neue Syntheserouten zu dem heptacyclischen Alkaloid Eilatin (**7**) und dessen synthetischem Isomer Isoeilatin (**52**) vorgestellt.

#### 3.1 Synthese von Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen mittels säurekatalysierter Cyclisierung

Die in diesem Kapitel beschriebenen Synthesen von Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen mittels säurekatalysierter Cyclisierung entstanden in der Anfangsphase in Zusammenarbeit mit Herrn Dr. Stephan Raeder und stellen eine Fortführung der bereits in seiner Dissertation<sup>[51]</sup> und meiner Masterarbeit<sup>[52]</sup> beschriebenen Ergebnisse dar. Wie bereits erwähnt, sollte ausgehend von dem zentralen Baustein 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**) die bereits etablierte Syntheseroute zu verschiedenen Ring A-Analoga von Ascididemin (**6**) hinsichtlich einer Steigerung der Ausbeute und einer breiteren Variabilität der eingesetzten Ring A-Äquivalente optimiert werden. Nach der fünfstufigen Synthese von **50**<sup>[51, 52]</sup> wurde in den frühen Arbeiten als erstes eine Ethoxycarbonylgruppe regioselektiv in Position 5 von **50** mittels Minisci-Reaktion eingeführt. Da dies jedoch lediglich in Ausbeuten von max. 28% gelang, sollte vor allem dieser Syntheseschritt einer Optimierung unterzogen werden. Die nachfolgende Funktionalisierung der Position 4 mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplung und die abschließende

Cyclisierung mit Trifluormethansulfonsäure war bereits in moderaten bis guten Ausbeuten gelungen, wurde jedoch nur an wenigen Beispielen durchgeführt.

### 3.1.1 Synthese von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin

Für die Darstellung des zentralen Bausteins **50**<sup>[51, 52]</sup> wurde zunächst 2-Aminoacetophenon (**21**) mit Cyanessigsäureethylester (**58**) zum Chinolon **59** in 40 %iger Ausbeute umgesetzt. Das Chlorchinolin **60** konnte im Anschluss daran analog der von Bracher beschriebenen Perlolidin-Synthese<sup>[59]</sup> durch die Umsetzung von **59** mit Phosphoroxychlorid in einer Ausbeute von 86 % synthetisiert werden. Mittels schonender Hydrierung mit Pd/C als Katalysator gelang im darauf folgenden Schritt die Enthaloxygenierung von **60** in 92 %iger Ausbeute, wobei eine Reduktion der Nitrilfunktion oder eine Bildung anderer unerwünschter Nebenprodukte nicht zu beobachten war. Die abschließende Anellierung des Brompyridinrings gelang schließlich im Eintopfverfahren unter Verwendung von Bredericks Reagenz (*t*-Butylaminelester) und Bromwasserstoff in Eisessig mit einer Ausbeute von 95 %. Das dabei durch eine Kondensationsreaktion von 3-Cyanoepidid (**62**) mit Bredericks Reagenz intermediär entstandene Enamin **63** wurde nicht isoliert (Abb. 16)<sup>[51, 52]</sup>.

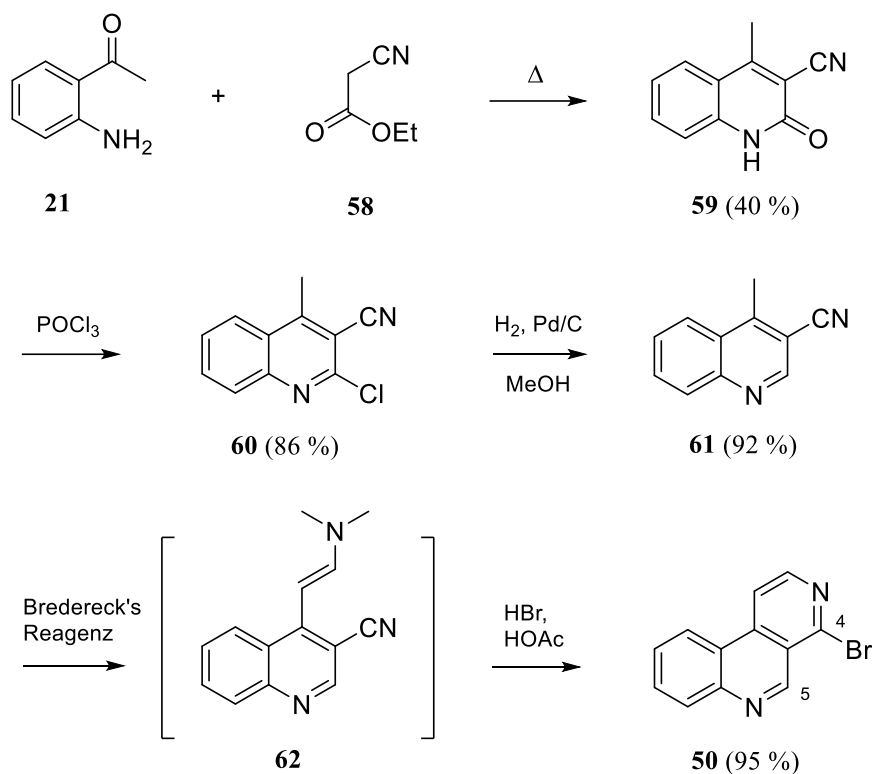


Abb. 16: Synthese von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**)<sup>[51, 52]</sup>.

### 3.1.2 Funktionalisierung der Position 5 von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin mittels Minisci-Reaktion

#### 3.1.2.1 Die Minisci-Reaktion

Die Minisci-Reaktion ist eine homolytische radikalische Substitutionsreaktion, welche bevorzugt an protonierten Azaaromaten abläuft. Mit Hilfe dieser Reaktion ist es möglich eine Vielzahl von verschiedenen funktionellen Gruppen regioselektiv in  $\alpha$ - und/oder  $\gamma$ -Position zum protonierten aromatischen Stickstoffatom einzuführen. Die Reaktion wurde Ende der 1960er Jahre zum ersten Mal von Francesco Minisci beschrieben und ist der elektrophilen aromatischen Friedel-Crafts-Substitution sehr ähnlich, verläuft jedoch in Bezug auf Selektivität und Reaktivität genau umgekehrt. Minisci-Reaktionen wurden schon an einer Vielzahl von verschiedenen heteroaromatischen Verbindungen wie Acridinen,  $\beta$ -Carbolinen,

Benzothiazolen, Chinolinen, Imidazolen, Pyridinen und Pyrazinen erfolgreich durchgeführt und stellen bis zum heutigen Tage eine der wichtigsten Methoden zur homolytischen radikalischen Substitution an stickstoffhaltigen Heteroaromaten dar (Abb. 17). Voraussetzung dafür ist eine freie Position in  $\alpha$ - und/oder  $\gamma$ -Stellung zum protonierten Stickstoffatom. Generell gilt, dass elektronegative Substituenten am Heteroaromaten die Addition der nukleophilen Radikale begünstigen und beschleunigen. Mit steigender Anzahl an Heteroatomen im aromatischen System steigt darüber hinaus sowohl die Reaktivität als auch die Selektivität<sup>[51, 52, 60-62]</sup>.

Die bei dieser Reaktion generierten nukleophilen Radikale können aus den unterschiedlichsten Radikalpräkursoren hervorgehen. So können neben den am häufigsten eingesetzten Peroxidverbindungen unter anderem auch Alkohole, Amine, Ether, Oxaziridine und verschiedene carbamoyl-, carbonyl- oder carboxylhaltige Verbindungen als Radikalquelle eingesetzt werden<sup>[51, 52, 60-62]</sup>.

Unter Anwendung der Minisci-Reaktion konnten bereits eine Vielzahl von verschiedenen homolytischen Substitutionen erfolgreich durchgeführt werden. Die größte Bedeutung besitzen in diesem Zusammenhang homolytische Alkylierungen, Acylierungen, Amidierungen,  $\alpha$ -Oxyalkylierungen und Carboxylierungen.

Die Minisci-Reaktion besitzt im Vergleich zur nukleophilen aromatischen Substitution zwei wesentliche Vorteile. Zum einen können mit Hilfe dieser Reaktion Substituenten direkt an zuvor unsubstituierten Positionen eingeführt werden, ohne dass eine klassische Abgangsgruppe erforderlich ist. Zum anderen verläuft die Reaktionen unter milden und schonenden Reaktionsbedingungen zumeist im wässrigen Milieu unter sauren Bedingungen<sup>[51, 52, 60-62]</sup>.

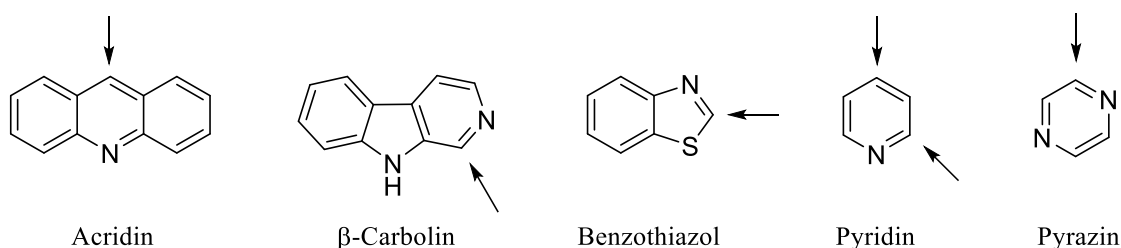
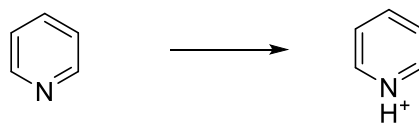
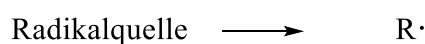


Abb. 17: Angriffspunkte nukleophiler Radikale in verschiedenen heteroaromatischen Systemen<sup>[51, 52, 61]</sup>.

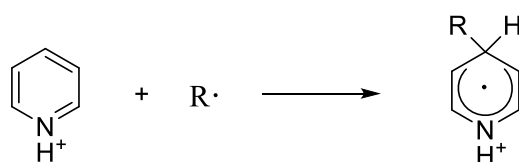


Aus mechanistischer Sicht beginnt die Reaktion zunächst mit der Bildung des nukleophilen Kohlenstoffradikals ( $R\cdot$ ) aus der Radikalquelle. Dies geschieht zumeist unter milden oxidativen Bedingungen (z.B. Fenton-Bedingungen) unter H-Abspaltung. Durch die zeitgleich stattfindende Protonierung des aromatischen Stickstoffatoms wird die elektronendefiziente Natur des heteroaromatischen Systems verstärkt, wodurch wiederum ein Angriff nukleophiler Radikale begünstigt wird. Als nächstes findet dann die Addition des nukleophilen Radikals unter Bildung eines intermediären  $\sigma$ -Komplexes statt. Die homolytische radikalische Substitution endet schließlich mit einem Rearomatisierungsschritt, wobei das intermediär generierte Radikal-Kation oxidiert wird (Abb. 18). Die Rearomatisierung verläuft in Gegenwart von Metallsalzen wesentlich effektiver. Ferner wurde bei homolytischen Acylierungen und  $\alpha$ -Oxyalkylierungen in Anwesenheit von reduzierenden Metallsalzen gelegentlich auch eine Bildung von Dihydroderivaten beobachtet<sup>[51, 52, 60-62]</sup>.

**Initialisierung:**



**Radikaladdition:**



**Rearomatisierung:**

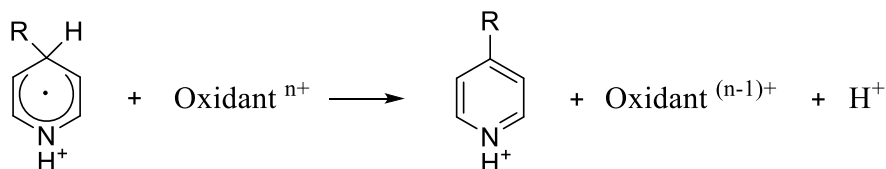


Abb. 18: Allgemeiner Mechanismus der Minisci-Reaktion<sup>[51, 52, 61]</sup>.

### 3.1.2.2 Einführung einer Methoxycarbonylgruppe an C-5 von 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin mittels Minisci-Reaktion

Der Bromsubstituent in Position 4 des Tricyclus **50** besitzt im Hinblick auf nachfolgende Anellierungen große Bedeutung. Zum einen eröffnet dieser Substituent die Option für eine spätere Funktionalisierung der Position 4 mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen, zum anderen hat der Bromrest auch entscheidenden Einfluss auf die Basizität des benachbarten Stickstoffatoms in Position 3. Diese ist aufgrund des negativen induktiven Effekts des Bromatoms erniedrigt, so dass eine Protonierung dieses Stickstoffatoms erschwert wird. Da jedoch ein protoniertes aromatisches Stickstoffatom eine notwendige Voraussetzung für eine erfolgreich verlaufende Minisci-Reaktion ist, ist der Ring C von **50** für nukleophile Radikale nicht zugänglich. Das Stickstoffatom in Position 6 verfügt jedoch noch über eine „intakte“ Basizität und kann somit leicht protoniert werden. Infolgedessen können dann, wie schon in den vorangehenden Arbeiten gezeigt<sup>[51, 52]</sup>, nukleophile Radikale an Position 5, in  $\alpha$ -Stellung zum protonierten Stickstoffatom, addieren (Abb. 19). Wie bereits bewiesen, wird der oben beschriebene Effekt von deaktivierenden Substituenten in Position 4 auch von anderen elektronenziehenden Resten ausgeübt. Ein Beispiel hierfür ist eine elektronenziehende Acetylgruppe, welche sowohl über einen negativen induktiven als auch über einen negativen mesomeren Effekt verfügt.

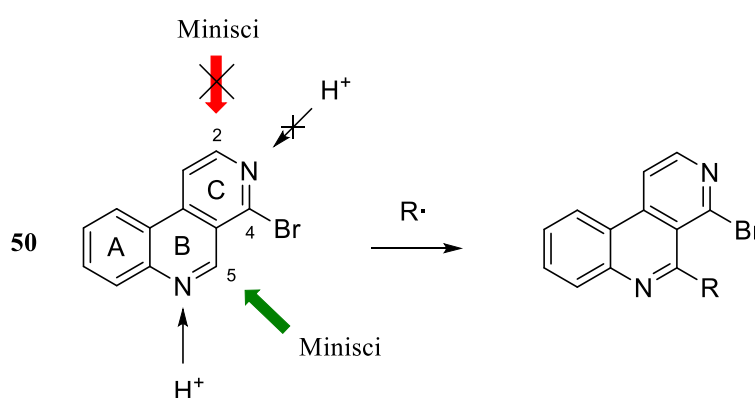


Abb. 19: Potenzielle Angriffspunkte für nukleophile Radikale an dem Benzo[c][2,7]naphthyridin **50**<sup>[52]</sup>.

Die bereits etablierte Syntheseroute<sup>[51]</sup> zur Darstellung von verschiedenen Ring A-Analoga von Ascididemin (**6**) erfordert zunächst die regioselektive Funktionalisierung von C-5 des Tricyclus **50** mit einer Carbonylgruppe. Mittels Minisci-Reaktion war das bereits mit der Einführung einer Ethoxycarbonylgruppe gelungen, dies jedoch lediglich in einer Ausbeute von unter 30 %. Die dabei angewandte Methode zur regioselektiven Funktionalisierung der Position 5 mittels Minisci-Reaktion geht auf Perchinunno *et al.*<sup>[63]</sup> zurück. Zunächst wurden hierbei unter „Fenton-Bedingungen“ Ethoxycarbonylradikale aus dem Radikalpräkursor Ethylpyruvat generiert. Unter „Fenton-Bedingungen“ versteht man eine durch Eisen(II)salze katalysierte Oxidation von organischen Substraten unter Einsatz von Wasserstoffperoxid im sauren Milieu. In diesem Fall wurde  $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$  als Eisen(II)salz verwendet. Abweichend von den von Perchinunno *et al.*<sup>[63]</sup> beschriebenen Ergebnissen entstanden in unseren Untersuchungen neben dem zu erwartenden Produkt **64** auch das Dihydroderivat **63** im Verhältnis von 1:10 (Abb. 20). Die Entstehung der reduzierten Form **63** ist vermutlich auf den reduzierenden Charakter des verwendeten Eisensalzes zurückzuführen<sup>[51, 52, 60]</sup>. Unter Verwendung von Mangan(IV)dioxid gelang die Rearomatisierung des Dihydroderivats **63**, so dass das gewünschte Produkt **64** unter Einbeziehung des vorangehenden Syntheseschrittes schließlich in 28 %iger Ausbeute zu erhalten war.

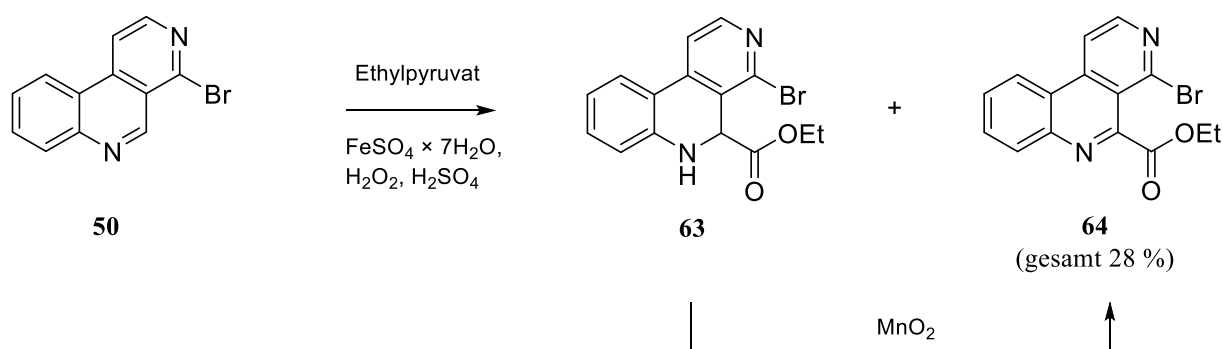


Abb. 20: Ethoxycarbonylierung des Benzo[*c*][2,7]naphthyridins **50** und nachfolgende Rearomatisierung <sup>[51, 52]</sup>.

In Anbetracht der geringen Ausbeuten von weniger als 30 % sollte dieser Syntheseschritt optimiert werden. Unter modifizierten Reaktionsbedingungen, wie der Verwendung anderer Eisen(II)-Salze oder verschiedener organischer Peroxide, sollte dieses unter Umständen

gelingen. Auch ein Einsatz anderer Radikalpräkursoren, wie zum Beispiel Methylpyruvat, könnte in dieser Hinsicht zu einer Steigerung der Ausbeute führen.

Zunächst wurde die von Perchinunno *et al.*<sup>[63]</sup> beschriebene Methode lediglich dahingehend abgewandelt, als dass nun Methylpyruvat (**65**) an Stelle von Ethylpyruvat als Radikalquelle eingesetzt wurde. Wie auch in den vorangehenden Versuchen, so wurde auch hier das entsprechende nukleophile Kohlenstoffradikal **68** unter Verwendung von  $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$  und  $\text{H}_2\text{SO}_4$  generiert. Die Bildung des Methoxycarbonylradikals (**68**) aus Methylpyruvat (**65**) verläuft zunächst unter Ausbildung eines intermediären Oxyhydroperoxids (**66**). Im nächsten Schritt wird dieses dann im Rahmen einer Redoxreaktion zu Acetat (**67**) und dem Methoxycarbonylradikal (**68**) reduziert, wobei  $\text{Fe}^{2+}$  zu  $\text{Fe}^{3+}$  oxidiert wird (Abb. 21).

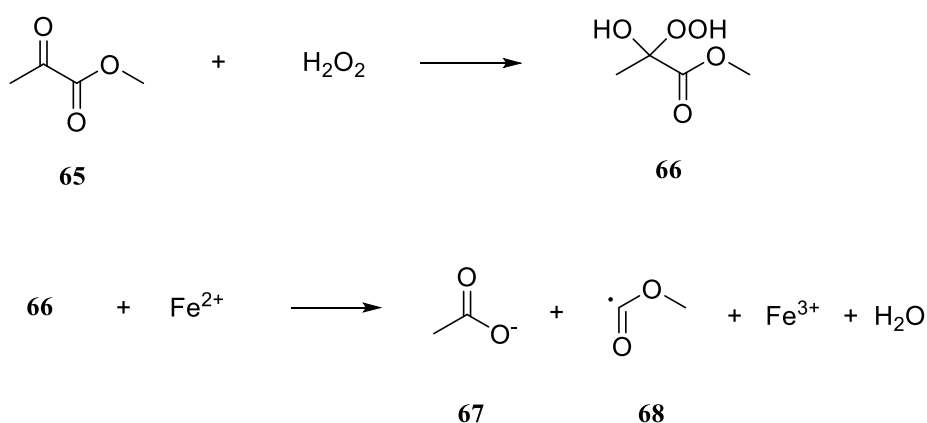
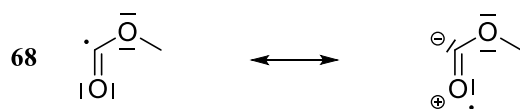


Abb. 21: Bildung des Methoxycarbonylradikals (**68**) aus Methylpyruvat (**65**) unter Fenton-Bedingungen <sup>[51, 63]</sup>.

Anhand der folgenden mesomeren Grenzstrukturen lässt sich der nukleophile Charakter des Methoxycarbonylradikals (**68**) sehr anschaulich darstellen:



Erfreulicherweise konnte mit dieser einfachen Modifikation der Reaktionsbedingungen die Ausbeute signifikant gesteigert werden. Entsprechend der vorangehenden Beobachtungen

entstand auch in diesem Fall das gewünschte Produkt **70** sowie dessen 5,6-Dihydroderivat **69** in einem vergleichbaren Verhältnis. Nach Oxidation des gesamten Ansatzes, in welchem die oxidierte und die reduzierte Form nebeneinander vorlagen, konnte die Ausbeute des gewünschten Produkts **70** unter Einbeziehung des vorangehenden Syntheseschrittes somit auf 93 % gesteigert werden (Abb. 22). Vergleichbare homolytische Alkoxycarbonylierungen an 5-Bromopyrimidin von Regan *et al.*<sup>[64]</sup> führten jedoch hinsichtlich der Ausbeuten der generierten Methyl- bzw. Ethylester zu genau umgekehrten Ergebnissen.

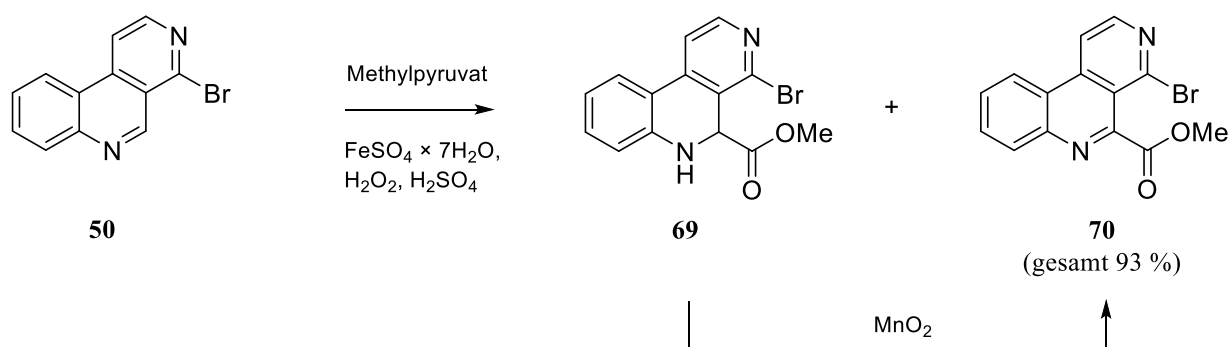


Abb. 22: Methoxycarbonylierung des Benzo[*c*][2,7]naphthyridins **50** und nachfolgende Rearomatisierung.

Unter Verwendung von *tert*-Butylhydroperoxid (anstatt des zuvor eingesetzten Wasserstoffperoxids) konnte mit der von Perchinunno *et al.*<sup>[63]</sup> beschriebenen Methode unter Einbeziehung des darauf folgenden Oxidationsschrittes mit  $\text{MnO}_2$  auch die Ausbeute des Ethylesters **64** von 28 auf 41 % gesteigert werden.

### 3.1.3 Funktionalisierung der Position 4 des 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylesters mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen

Wegen der signifikant besseren Ausbeuten wurde für die darauf folgenden Funktionalisierungen von C-4 mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungen nun ausschließlich der Methylester **70** verwendet. Auch aufgrund der geringeren sterischen Hinderung an C-4 von **70**, welche durch den im Vergleich zum Ethylester (**64**) kleineren

Methylester an C-5 gegeben ist, sollten nachfolgende Funktionalisierungen in *peri*-Position (C-4) auch in höheren Ausbeuten gelingen. Die früher an C-4 von **64** durchgeführten Suzuki-Kreuzkupplungen gelangen in Ausbeuten zwischen 37 und 72 %<sup>[51]</sup>. Hierbei konnte unter Verwendung der entsprechenden Boronsäuren ein Phenyl- (60%), *p*-Chlorphenyl- (40 %), *o*-Bromphenyl- (72 %), *o*-Methoxyphenyl- (40 %), 2-Furanyl- (37 %) und ein 2-Thiophenylrest (47 %) an Position 4 von **64** eingeführt werden.

Im Folgenden wurden nun ebenfalls mittels Suzuki-Kreuzkupplung verschiedene Substituenten an Position 4 des 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylesters (**70**) eingeführt. Unter Verwendung der entsprechenden Boronsäuren, dem Katalysator Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) und festem K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> als Base konnten die gewünschten 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridine **71-80** in Ausbeuten zwischen 41 und 81 % synthetisiert werden (Abb. 23). Somit gelangen die Funktionalisierungen an C-4 von **70** in etwas besseren Ausbeuten als an Position 4 von **64**.

Im Hinblick auf die nachfolgenden intramolekularen Friedel-Crafts ähnlichen Acylierungen mit CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H wurde die Position 4 von **70** hauptsächlich mit elektronenreichen Aromaten (**71-74**, **77**, **78**, **80**) funktionalisiert. Da es sich bei dem Thiophenring prinzipiell um einen elektronenreichen bzw. um einen  $\pi$ -Elektronenüberschuss-Aromaten handelt, ist er dementsprechend auch für elektrophile aromatische Substitutionsreaktionen zugänglicher als ein Benzolring<sup>[65, 66]</sup>. Demnach sollten die angestrebten Trifluormethansulfonsäure-katalysierten Cyclisierungen auch an Thiophenen mit deaktivierenden Substituenten, wie einem Acetyl- oder Chlorsubstituenten (Verbindungen **75** und **76**), versucht werden. Ebenfalls sollte die beabsichtigte Cyclisierung auch nochmals mit dem elektronenarmen 2-Bromphenylrest (**79**) an C-4 versucht werden. In früheren Versuchen war dies weder mit CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H noch durch eine Parham-ähnliche Cyclisierungsreaktion nach vorangehenden Brom-Metallaustausch gelungen<sup>[51]</sup>.

Die vorliegenden 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridine **71-80** sollten im darauf folgenden Schritt mit Hilfe von Trifluormethansulfonsäure im Rahmen einer Friedel-Crafts ähnlichen Cyclisierungsreaktion zu den entsprechenden polycyclischen Ring A-Analoga von Ascididemin (**6**) umgesetzt werden. Aufgrund der Instabilität gegenüber Säuren wurde auf die Einführung von Furan- und Pyrrol-Substituenten an Position 4 von **70** verzichtet<sup>[67]</sup>. Da an elektronenarmen Substituenten, wie zum Beispiel an einem Pyridinylrest, elektrophile aromatische Substitutionen nicht oder nur unter extremen Bedingungen möglich sind<sup>[65, 66]</sup>, wurde ebenfalls von einer Einführung dieser Reste an C-4 von **70** abgesehen.

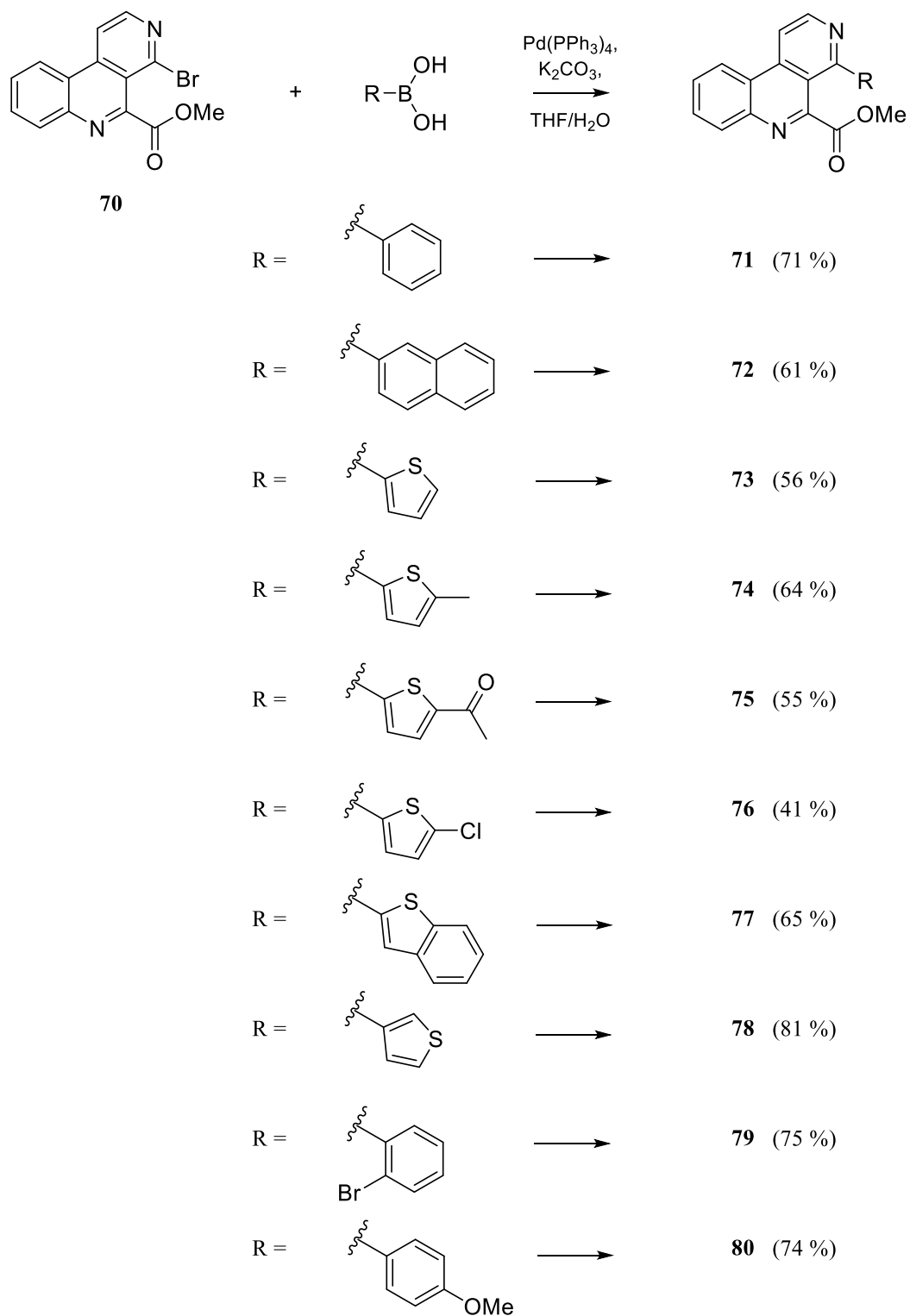


Abb. 23: Synthese der 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridine **71**-**80**.

Auf diesem Wege sollte außerdem die Totalsynthese des pentacyclischen Alkaloids Kuanoniamin A (**9**) nochmal versucht werden. In den vorangehenden Untersuchungen<sup>[51]</sup> wurde

bereits die Einführung eines Thiazolsubstituenten an C-4 von **64** mittels Stille-Kupplung unter Verwendung von 4-Tributylstannylthiazol (**81**) unter verschiedenen Bedingungen vergeblich versucht. Ein möglicher Grund hierfür könnte laut Raeder<sup>[51]</sup> die durch den Ethylester von **64** verursachte zu starke sterische Hinderung am Reaktionszentrum C-4 sein. Unter Verwendung des sterisch weniger gehinderten Methylesters **70** konnte schließlich der gewünschte Substituent unter Einsatz von Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid als Katalysator an Position 5 mit einer Ausbeute von 93 % eingeführt werden (Abb. 24). Das dadurch generierte 4,5-disubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **82** stellt eine unmittelbare Vorstufe des pentacyclischen Alkaloids Kuanoniamin A (**9**) dar.

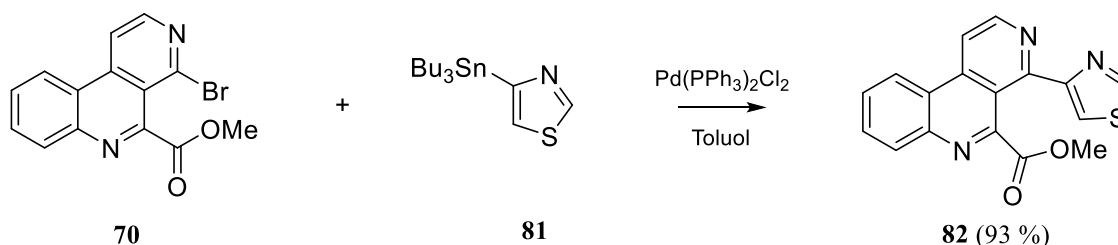


Abb. 24: Synthese des 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridins **82**.

### 3.1.4 Trifluormethansulfonsäure-katalysierte Cyclisierung verschiedener 4,5-disubstituierter Benzo[*c*][2,7]naphthyridine

Die oben beschriebenen 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridine **71-80** und **82** sollten nun mittels Trifluormethansulfonsäure-katalysierter Cyclisierung zu den entsprechenden penta- oder hexacyclischen Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen umgesetzt werden. Wie bereits erwähnt, waren derartige Cyclisierungen jedoch in den vorangehenden Studien nur an elektronenreichen Ring A-Äquivalenten, wie unsubstituierten Phenyl- oder Thienylresten, gelungen. Bereits schwach elektronenziehende Substituenten an der eingeführten Phenylgruppe in Position 4, wie Chlor- oder Bromsubstituenten, verhinderten die erfolgreiche Umsetzung zu den gewünschten Ring A-Analoga von Ascididemin (**6**).

Die Cyclisierungen mittels CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H wurden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in einem Druckgefäß in einem Labormikrowellenreaktor durchgeführt (150 W, 60 min, 110 °C). Bei dieser



intramolekularen Friedel-Crafts-ähnlichen Cyclisierungsreaktion werden zunächst die heteroaromatischen Stickstoffatome und der Carbonylsauerstoff durch die Trifluormethansulfonsäure protoniert. Im Rahmen einer intramolekularen elektrophilen aromatischen Substitutionsreaktion ( $S_EAr$ ) entstehen dann unter Abspaltung von Methanol die gewünschten polycyclischen Pyrido[2,3,4-*kl*]acridine (Abb. 25).

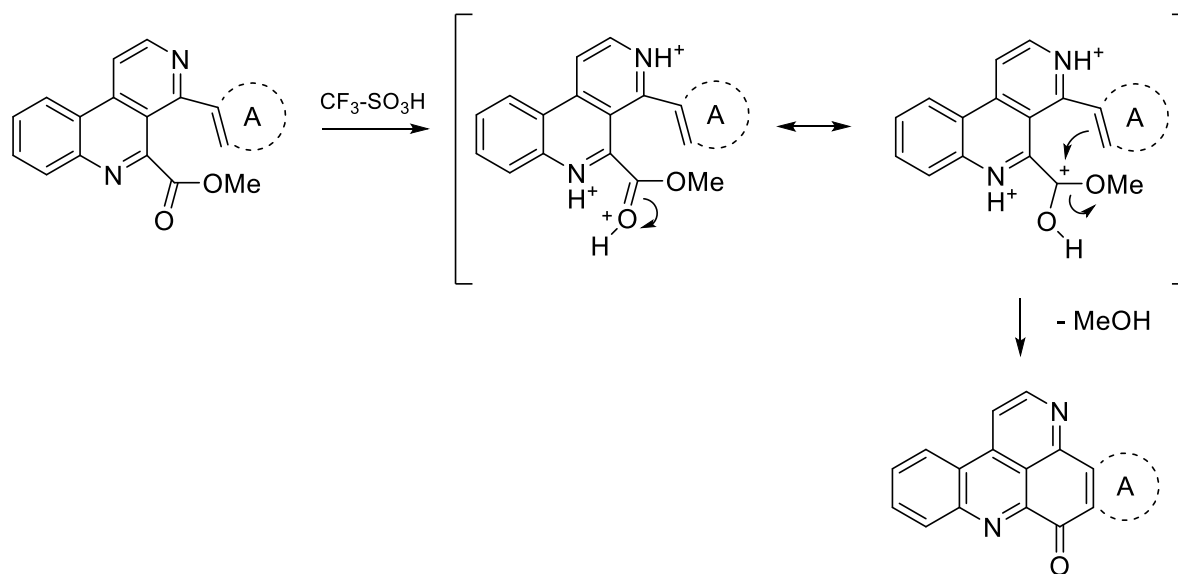
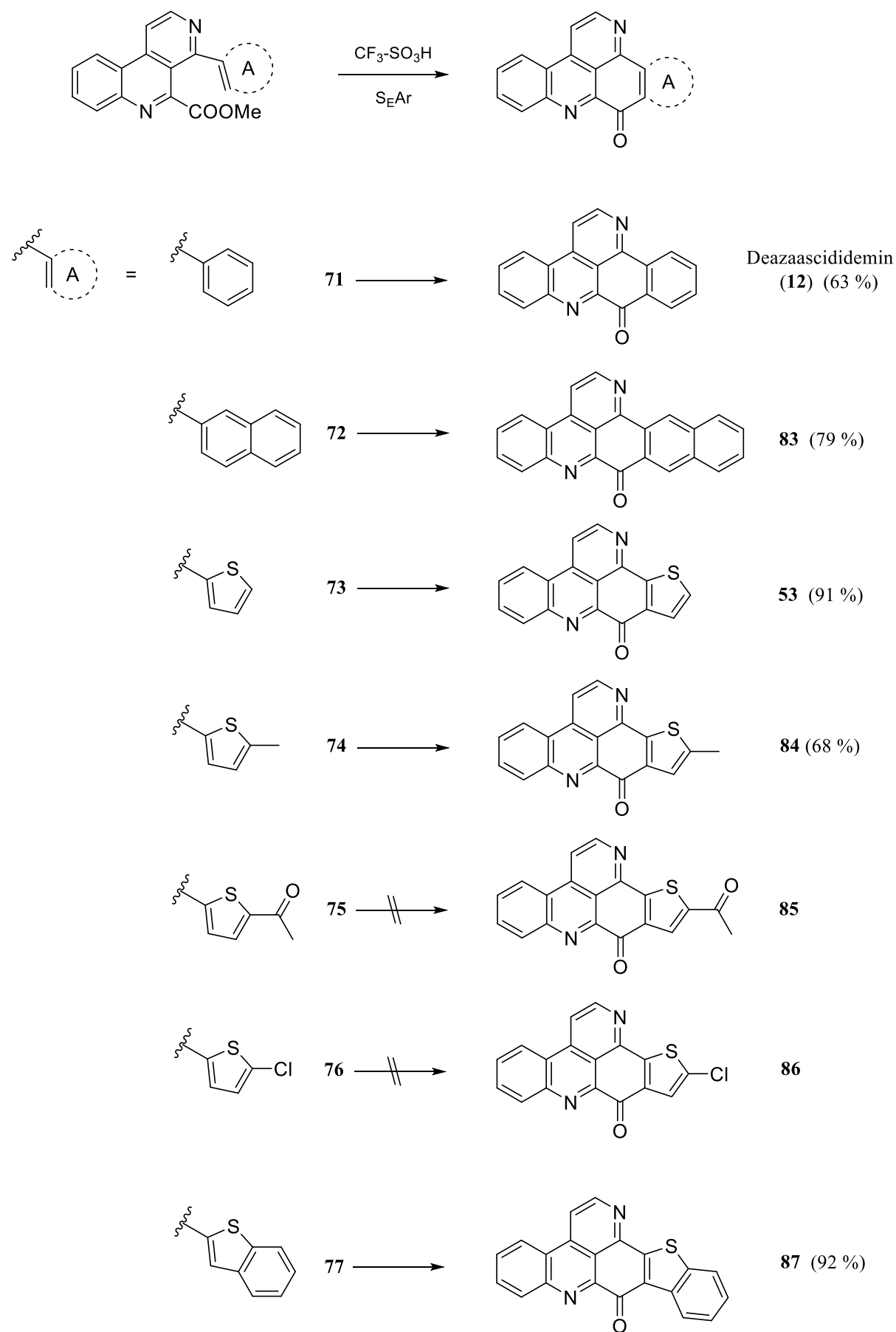


Abb. 25: Mechanismus der  $CF_3SO_3H$ -katalysierten intramolekularen Friedel-Crafts-ähnlichen Acylierung von verschiedenen 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridinen.

Abermals gelang der Ringschluss zu den gewünschten Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen nur an den elektronenreichen Aromaten (**12**, **53**, **83**, **84** sowie **87** und **88**, Abb. 26), dies jedoch in guten Ausbeuten zwischen 63 und 92 %. Erneut verhinderten sowohl schwach (Cl, Br) als auch stark (Acetyl) elektronenziehende Substituenten die Umsetzung zu den Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen **85**, **86** und **90**. Die Konstitution des Pyrido[2,3,4-*kl*]acridins **88** wurde anhand der vorliegenden  $^1H$ -NMR-Daten ermittelt. Diese ergibt sich aus der Tatsache, dass  $S_EAr$ -Reaktionen an Thiophenen bevorzugt in  $\alpha$ -Stellung zum heteroaromatischen Schwefelatom ablaufen (Abb. 26).



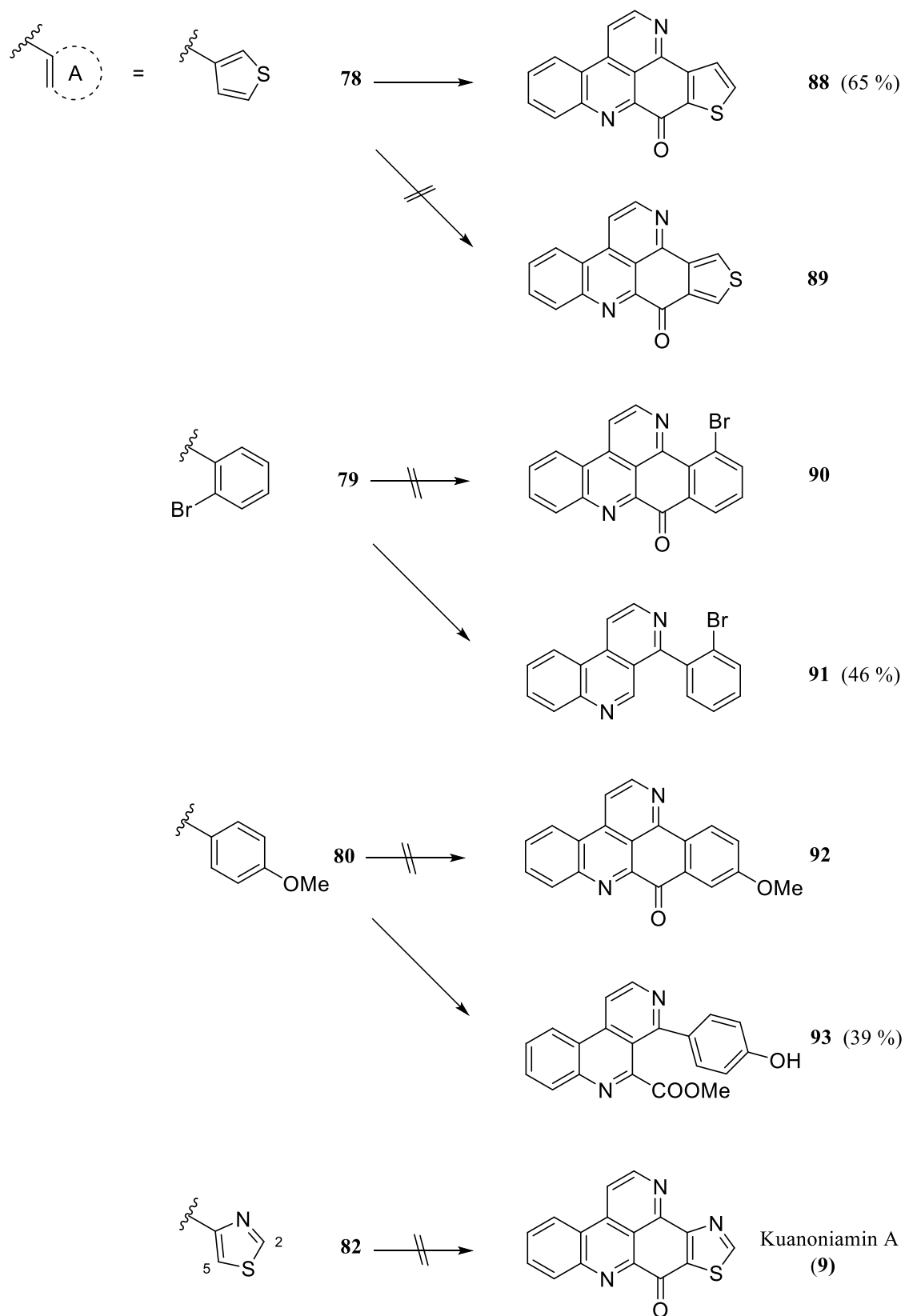


Abb. 26:  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$ -katalysierte Cyclisierungen zu den Pyrido[2,3,4-*k*]acridinen **12**, **53**, **83**, **84**, **87** und **88**, sowie Syntheseversuche zu den Pyrido[2,3,4-*k*]acridinen **9**, **85**, **86**, **90** und **92**.

Wie bereits in den vorangehenden Studien, so konnte auch diesmal das 4,5-disubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **79** aufgrund seines elektronenarmen 2-Bromphenylsubstituenten in Position 4 nicht zum Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin **90** umgesetzt werden. Unter Abspaltung der Estergruppe an C-5 entstand als einziges Produkt das an C-4 monosubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **91**. Vermutlich kam es durch Spuren von Wasser zunächst zu einer sauren Hydrolyse der Methylesters, woraufhin dann eine Decarboxylierung der freien Carbonsäure erfolgte. Unter Umständen könnte auch die räumliche Orientierung des Substituenten an C-4 von **79** für dieses Phänomen verantwortlich sein. So könnte durch den *ortho*-Bromsubstituenten die für den Ringschluss vorteilhafte coplanare Ausrichtung des Substituenten in Position 4 behindert oder erschwert gewesen sein, so dass dann in Gegenwart von Wasser die beschriebene saure Hydrolyse mit darauffolgender Decarboxylierung vor der Friedel-Crafts ähnlichen intramolekularen Zyklisierung stattgefunden hat.

Erstaunlicherweise konnte auch das 4,5-disubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **80**, trotz dessen elektronenreichen *para*-Methoxyphenylrestes in Position 4, nicht zum Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin **92** umgesetzt werden. Nach der Umsetzung mit Trifluormethansulfonsäure konnte als einziges Produkt das nicht cyclisierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **93** mit einer *para*-ständigen phenolischen Hydroxylgruppe in 39 %iger Ausbeute isoliert werden. Die Hydrolyse des Methylethers verläuft in diesem Fall anscheinend schneller als die beabsichtigte Cyclisierungsreaktion. Eine mögliche Erklärung für das Fehlschlagen der Cyclisierungsreaktion ist, dass analog zu den Merocyanin-Farbstoffen in dem Phenol **93** die positive Ladung des protonierten Stickstoffatoms an Position 3 bis hin zur *para*-ständigen phenolischen Hydroxylgruppe delokalisiert werden kann (siehe **94**). Die delokalisierte positive Ladung hat wiederum eine Abnahme der Elektronendichte im Phenylring an C-4 von **94** zur Folge, wodurch dann die angestrebte intramolekulare Acylierung nicht mehr stattfinden kann (Abb. 27).

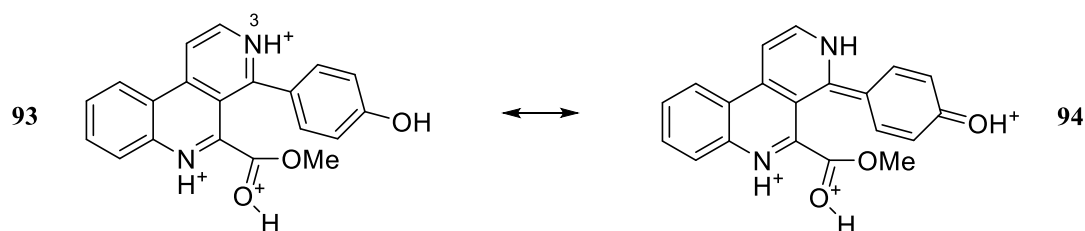


Abb. 27: Delokalisation der positiven Ladung an N-3 bis hin zur phenolischen Hydroxylgruppe des Substituenten an C-4 von **94**.

Leider ließ sich das pentacyclische Alkaloid Kuanoniamin A (**9**) nicht mittels CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H-katalysierter Cyclisierung darstellen. Laut Literatur<sup>[65, 66]</sup> sind S<sub>E</sub>-Reaktionen an Position 5 des Thiazolsrings nur unter drastischen Bedingungen möglich, werden jedoch durch elektronenschiebende Substituenten an C-2 begünstigt. Da sich jedoch an Position 2 des Thiazolrings von **82** kein aktivierender Substituent befindet, ist die beabsichtigte intramolekulare Friedel-Crafts-ähnliche Acylierung kaum realisierbar. Erschwerend kommt hinzu, dass der Thiazol-Stickstoff (pK<sub>a</sub> 2.52) unter den beschriebenen sauren Bedingungen in seiner protonierten Form vorliegen dürfte, so dass dadurch zusätzlich die Nukleophilie des Thiazolrings reduziert sein sollte<sup>[65, 66]</sup>.

Da die Trifluormethansulfonsäure-katalysierte Cyclisierung an **82** aufgrund der zu geringen Nukleophilie des Thiazolsubstituenten in Position 4 nicht funktioniert hatte, sollte nun im Folgenden ein elektronenschiebender Substituent an C-2 des Thiazolrings eingeführt werden. Dies kann am einfachsten durch eine Kondensationsreaktion eines  $\alpha$ -Bromketons an C-4 von **50** mit geeignet substituierten Thioamiden realisiert werden. Das  $\alpha$ -Bromketon **96** sollte unter Verwendung von *N*-Bromsuccinimid (NBS) ohne Probleme aus dem Ethoxyvinylether **95**<sup>[52]</sup> darstellbar sein. Wie bereits in meiner Masterarbeit beschrieben, kann der Ethoxyvinylether **95** mittels Stille-Kupplung von **50** mit Tributylethoxyvinylstannan und Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid als Katalysator synthetisiert werden. Auf diesem Wege sollten sich dann auch unter Verwendung verschiedener Thioamide Kuanoniamin A-Analoga synthetisieren lassen. Für die Darstellung von Kuanoniamin A (**9**) müsste dann gegebenenfalls im Nachhinein der Substituent an C-2 des Thiazolrings entfernt werden.

Nach einer Vorschrift von Puzik und Bracher<sup>[68]</sup> konnte das gewünschte  $\alpha$ -Bromketon **96** unter Verwendung von NBS aus dem Ethoxyvinylether **95** mit einer Ausbeute von 92 % dargestellt werden. Durch eine Kondensationsreaktion von Thioacetamid mit dem  $\alpha$ -Bromketon **96** konnte schließlich der mit einer Methylgruppe an C-2 substituierte Thiazolring von **97** in einer Ausbeute von 61 % aufgebaut werden<sup>[69]</sup>. Die regioselektive Funktionalisierung der Position 5 von **97** mit einer Methoxycarbonylgruppe gelang im Anschluss daran mit Hilfe der bereits beschriebenen Minisci-Reaktion mit Methylpyruvat als Radikalpräkursor und eines darauffolgenden Oxidationsschrittes mit einer Ausbeute von 50 %. Das dadurch generierte 4,5-disubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **98** wurde nun wie oben beschrieben mit Trifluormethansulfonsäure umgesetzt. Trotz des elektronenschiebenden Methylsubstituenten an C-2 des Thiazolsrings gelang es nicht, das Kuanoniamin-Analogon **94** auf diesem Wege darzustellen (Abb. 28).

Offensichtlich reichte der +I-Effekt der Methylgruppe nicht aus, den Thiazolring für die Cyclisierungsreaktion zu aktivieren. Unter Umständen könnte die beabsichtigte Cyclisierungsreaktion jedoch mit stärker elektronenschiebenden Substituenten an C-2 des Thiazolrings erfolgreich verlaufen.

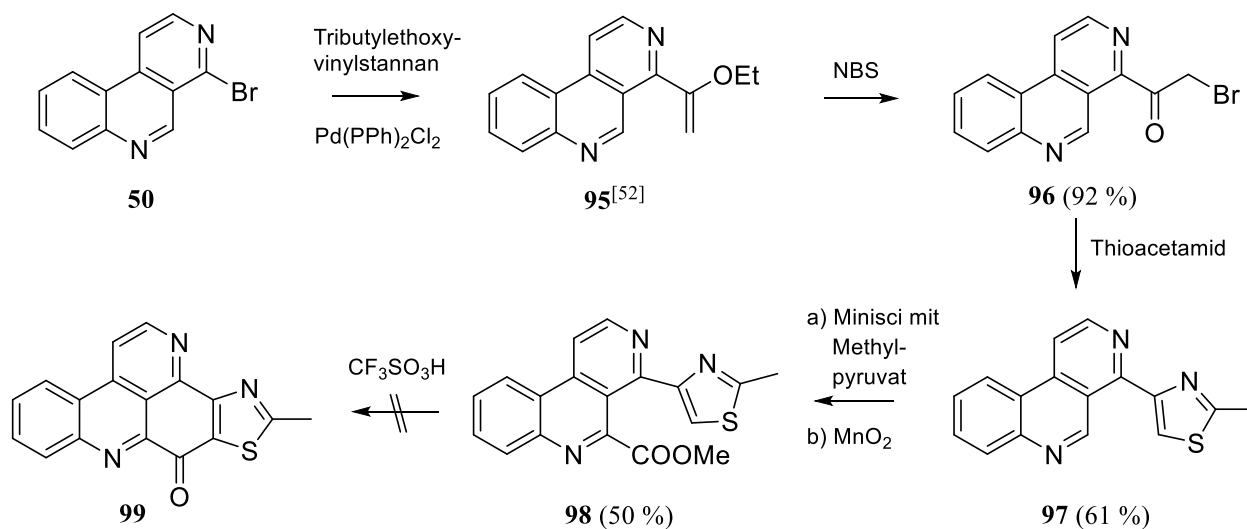


Abb. 28: Versuch zur Synthese des Methylanalogons **99** von Kuanoniamin A (**9**).

## 3.2 Alternative Synthese von Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen mittels Ringmetallierung als kritischem Schritt

### 3.2.1 Ringschluss durch intramolekulares „Trapping“ einer Esterfunktion

Da die unter 3.1.4 beschriebene intramolekulare Cyclisierungsreaktion lediglich an elektronenreichen Ring A-Äquivalenten durchgeführt werden konnte, sollte ein weiterer Zugang zu Pyridoacridin-Alkaloiden vom [2,3,4-*kl*]-Typ erschlossen werden, welcher auch die Einführung elektronenarmer Ring A-Äquivalente ermöglicht. Zunächst sollten hierfür an C-4 des Tricyclus **50** mit Hilfe Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen verschiedene (Hetero)-Aromaten mit *ortho*-ständigen Esterfunktionen eingeführt werden. Durch eine nachfolgende intramolekulare Cyclisierungsreaktion sollte dann die Synthese elektronenarmer Ring A-Ascididemin-Analoga oder der entsprechenden Naturstoffe möglich sein. Da an Pyridinen  $S_EAr$ -Reaktionen nicht oder nur unter extremen Bedingungen möglich sind, kann die unter 3.1.4 beschriebene intramolekulare Friedel-Crafts-ähnliche Cyclisierungsmethode mit  $CF_3SO_3H$  hierfür nicht angewendet werden. Wesentlich vielversprechender sollte in diesem Zusammenhang der Einsatz von sterisch gehinderten Metallamidbasen sein. Durch eine regioselektive Metallierung an C-5 des Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Grundgerüsts der zuvor synthetisierten Biaryle könnten dann in Folge einer intramolekularen Abfangreaktion („Trapping“) verschiedene Pyrido[2,3,4-*kl*]acridine generiert werden. Ausgehend von 1-Brom-2,7-naphthyridin (**51**) sollten nach diesem Schema auch verschiedene Azaoxaporphine vom Sampangin-Typ zugänglich sein (Abb. 29).

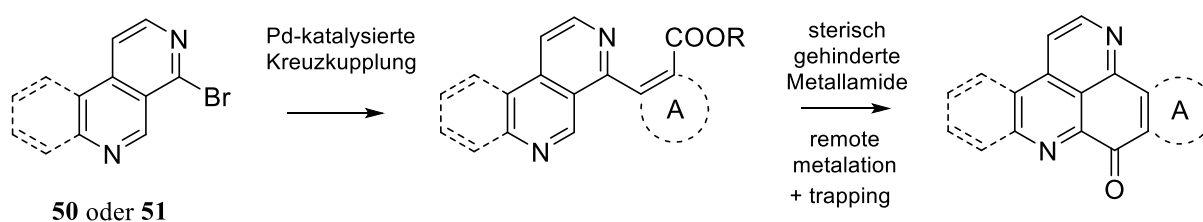


Abb. 29: Geplante Syntheseroute zu verschiedenen Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen und Azaoxaporphinen vom Sampangin-Typ mit hoher Variabilität in Ring A.

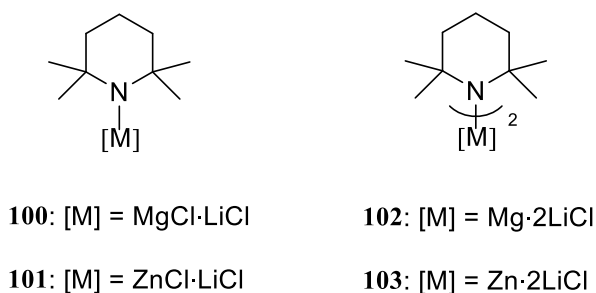
### 3.2.1.1 Direkte Metallierung von Aromaten mit sterisch gehinderten 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl-Basen ( $\text{TMP}_n\text{MX}_m \cdot p\text{LiCl}$ )

Mittels direkter Ringmetallierung können vielfältigste regioselektive Funktionalisierungen an (Hetero-)Aromaten vorgenommen werden. Früher wurden für derartige Funktionalisierungen vor allem Organolithium-Reagenzien ( $\text{RLi}$ ) oder Lithiumamide ( $\text{R}_2\text{NLi}$ ) verwendet. Der Einsatz dieser Metallierungsreagenzien ist jedoch wegen ihrer starken Nukleophilie und hohen Reaktivität oft von unerwünschten Nebenreaktionen begleitet. Ebenfalls von Nachteil ist die geringe Stabilität von Lithiumamiden in THF bei Raumtemperatur. Darüber hinaus gelingen Deprotonierungen mit Organolithium-Reagenzien ( $\text{RLi}$ ) sehr häufig nur bei extrem niedrigen Temperaturen (-78 bis -90 °C), wodurch wiederum Versuchsanordnungen in größerem Maßstab erschwert werden<sup>[54, 55]</sup>.

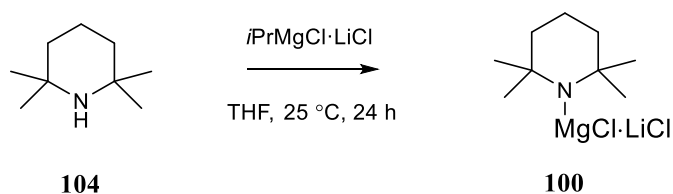
In jüngerer Vergangenheit wurden deswegen große Anstrengungen hinsichtlich der Entwicklung neuer Metallierungsreagenzien unternommen. So wurden unter anderem verschiedene Magnesiumamide und Amidozinkate entwickelt, welche jedoch aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit nur bedingt einsetzbar sind. Ferner war aufgrund der zur Aggregation neigenden Magnesiumamide oft auch ein hoher Überschuss (bis zu 12 Äquivalente) dieser Metallierungsreagenzien nötig, wodurch wiederum nachfolgende Abfangreaktionen mit Elektrophilen behindert oder erschwert werden<sup>[54, 55]</sup>.

Mit der Entwicklung  $\text{LiCl}$ -solubilisierter Metallamid-Basen durch Knochel konnte eine Vielzahl der oben beschriebenen Nachteile der bis dato verwendeten Metallierungsreagenzien behoben werden. So führt die Komplexierung mit  $\text{LiCl}$  zu einer verbesserten Löslichkeit und Stabilität sowie zu einer erhöhten kinetischen Aktivität. Die größte präparative Bedeutung unter den  $\text{LiCl}$ -solubilisierter Metallamid-Basen besitzen bis heute die sterisch gehinderten 2,2,6,6-Tetramethylpiperidyl-Basen ( $\text{TMP}_n\text{MX}_m \cdot p\text{LiCl}$ ). Beispiele hierfür sind  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**),  $\text{TMPZnCl} \cdot \text{LiCl}$  (**101**),  $\text{TMP}_2\text{Mg} \cdot 2\text{LiCl}$  (**102**) und  $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{LiCl}$  (**103**) (Abb. 30)<sup>[54, 55]</sup>. Im Allgemeinen zeichnen sich die Vertreter dieser TMP-Generation durch eine hohe Toleranz gegenüber einer Vielzahl von funktionellen Gruppen, eine hohe kinetische Basizität und Regioselektivität sowie durch eine einfache Handhabung aus. Die meisten Metallierungen mit diesen Reagenzien gelingen bereits bei Temperaturen zwischen -10 und 20 °C und sind innerhalb kürzester Zeit vollständig<sup>[54, 55]</sup>.



Abb. 30: LiCl-solubilisierete TMP-Basen **100-103**<sup>[54, 55]</sup>.

Da im Rahmen dieser Dissertation der Großteil der durchgeführten Metallierungen mit TMPMgCl·LiCl (**100**) (Knochel-Hauser Base) vorgenommen wurde, soll an dieser Stelle noch genauer auf diese sterisch gehinderte Metallamid-Base eingegangen werden. TMPMgCl·LiCl (**100**) lässt sich leicht durch Reaktion von TMP-H (**104**) mit *i*PrMgCl·LiCl (Turbo-Grignard) in THF bei 25 °C über 24 Stunden herstellen (Abb. 31). Die gute Löslichkeit der Knochel-Hauser Base **100** in THF lässt sich durch ihre monomere Struktur und starke Aggregation mit LiCl erklären. Anhand einer Kristallstrukturanalyse konnte gezeigt werden, dass die beiden Metallatome (Mg und Li) durch zwei Chloratome verbrückt sind. Neben der exzellenten Löslichkeit und Stabilität ist diese Metallamid-Base auch durch eine hohe kinetische Basizität sowie durch eine ausgezeichnete Chemo- und Regioselektivität gekennzeichnet<sup>[54, 55]</sup>.

Abb. 31: Synthese von TMPMgCl·LiCl (**100**) nach Knochel<sup>[54, 55]</sup>.

Metallierungen mit **100** gelingen bereits unter milden Bedingungen (Raumtemperatur) innerhalb weniger Stunden unter Verwendung annähernd äquimolarer Mengen (meistens 1.1 Äquivalente) und wurden bereits an einer Vielzahl von verschiedenen (Hetero-)Aromaten erfolgreich durchgeführt. Nach erfolgter Magnesierung mit **100** können die dadurch generierten metallorganischen Intermediate leicht mit einer Vielzahl von Elektrophilen abgefangen oder mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen weiter funktionalisiert werden. Der

Einsatz von  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) ist mit vielen funktionellen Gruppen wie Estern, Nitrilen oder Arylketonen verträglich<sup>[54, 55]</sup>.

Im Allgemeinen ist die Geschwindigkeit der Metallierung von (Hetero-)Aromaten von der Azidität des Wasserstoffatoms ( $\text{H}^*$ ) im aromatischen System und der Struktur des intermediär entstehenden Komplexes abhängig. Dieses resultiert aus einer Komplexierung der Base mit der dirigierenden Gruppe (DG). Seit kurzem ist darüber hinaus bekannt, dass die Anwesenheit einer zusätzlichen Lewis-Säure (LS) eine weitere elektrophile Aktivierung des (Hetero-)Aromaten zur Folge hat. Normalerweise neutralisieren sich Lewis-Säuren (LS) und Lewis-Basen (LB). Bei einer vorliegenden sterischen Hinderung wird diese Reaktion jedoch unterbunden. Man spricht hierbei von sog. „frustrated Lewis pairs“. Für einige TMP-Basen wurde eine Lewis-Säure-vermittelte Steigerung der Metallierungsgeschwindigkeit beobachtet (Abb. 32).

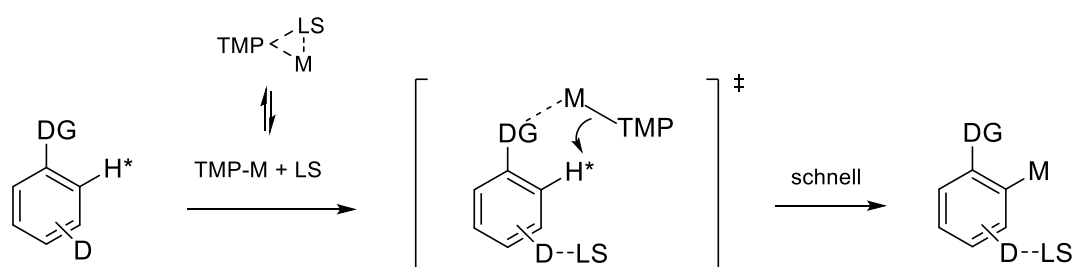


Abb. 32: Synergetische Lewis-Säure-Aktivierung zur Metallierung mit TMP-Basen<sup>[54]</sup>.

Grundlage dieser Lewis-Säure-Aktivierung von aromatischen Substraten ist zunächst die Dissoziation des Komplexes bestehend aus einer Lewis-Säure (LS) und einer TMP-Base (Lewis-Base), welche durch die große sterische Hinderung der TMP-Einheit erleichtert wird. Durch eine Koordination der LS an die Donorfunktion (D) und des Metallzentrums (M) der LB an die dirigierende Gruppe (DG) des aromatischen Systems kommt es zu einer elektrophilen Aktivierung des Substrats. Diese Lewis-Säure-Aktivierung resultiert schließlich in einer schnellen Metallierung bzw. Deprotonierung des (Hetero-)Aromaten<sup>[54, 55]</sup>.

In diesem Kontext konnte vor kurzem bewiesen werden, dass die starke Lewis-Säure  $\text{BF}_3$  mit einigen ebenfalls starken TMP-Basen wie **100** oder **103** kompatibel ist und wesentlich zu einer Steigerung der Metallierungsgeschwindigkeit von Aromaten beiträgt. Die  $\text{BF}_3$ -modifizierte TMP-Base  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl} \cdot \text{BF}_3$  kann leicht durch zehnminütiges Mischen von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  mit  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) bei  $-40^\circ\text{C}$  generiert werden.

Neben einer Steigerung der Metallierungsgeschwindigkeit durch Lewis-Säure-Aktivierung konnte unter Verwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  und verschiedenen TMP-Basen an einigen N-Heterocyclen auch eine komplementäre regioselektive Funktionalisierung beobachtet werden. So gelang es zum Beispiel, einige Pyridine, die an Position 3 eine dirigierende Gruppe besitzen, in komplementärer Weise in An- bzw. Abwesenheit von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  regioselektiv zu metallieren. So wurde nach Koordination von  $\text{BF}_3$  an das Stickstoffatom des an Position 3 funktionalisierten Heterocyclus ausschließlich die Metallierung an C-4 beobachtet. Eine Metallierung an Position 2 findet vermutlich aus sterischen Gründen, verursacht durch die  $\text{BF}_3$ -Komplexierung am Pyridinstickstoff, in diesen Fällen nicht statt. Im Gegensatz dazu liefert die direkte Metallierung mit  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) ohne Verwendung von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  ausschließlich das 2-metallierte Pyridin (Abb. 33) <sup>[54, 55]</sup>.

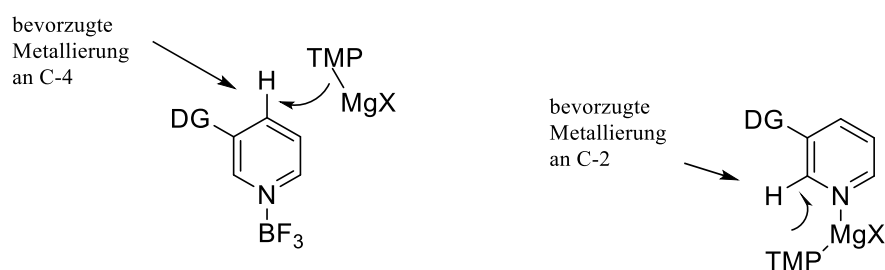


Abb. 33: Komplementäre regioselektive Metallierung von Pyridinen unter Verwendung von TMP-Basen in An- oder Abwesenheit von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  <sup>[54]</sup>.

### 3.2.1.2 Einführung verschiedener (Hetero)-Aromaten mit *ortho*-ständigen Esterfunktionen an C-4 von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin und an C-1 von 1-Brom-2,7-naphthyridin mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen

Zunächst wurden an Position 4 von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**) mittels Suzuki-Kreuzkupplung verschiedene (Hetero)-Aromaten mit *ortho*-ständigen Esterfunktionen eingeführt. Als erstes wurde dies unter Anwendung der unter 3.1.3 beschriebenen Suzuki-Bedingungen (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, THF/H<sub>2</sub>O) mit 2-Methoxycarbonylphenylboronsäure versucht. Unter diesen Bedingungen konnte jedoch keine Umsetzung von **50** zu **105** beobachtet werden. Anschließend wurde eine Methode von Littke *et al.*<sup>[70]</sup> zur Darstellung von **105** angewandt. Neben der erwähnten Boronsäure kamen hierbei Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) als Katalysator, Tri-*tert*-butylphosphin als Ligand und Kaliumfluorid als Base zum Einsatz. Abweichend von der Originalvorschrift wurde die Reaktion im Labormikrowellenreaktor in THF durchgeführt (150 W, 30 min, 80 °C). Unter Anwendung dieser Methode gelang die Darstellung von **105** mit einer Ausbeute von 90 %. Im Folgenden wurde nun die Position 4 von **50** unter Anwendung dieser Methode mit weiteren Phenyl-Resten mit *ortho*-ständigen Esterfunktionen und aktivierenden (Methoxy) oder desaktivierenden (Fluor, Chlor) Substituenten funktionalisiert. Neben **105** konnten die an C-4 monosubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridine **106-108** in guten Ausbeuten zwischen 73 und 90 % dargestellt werden (Abb. 34).

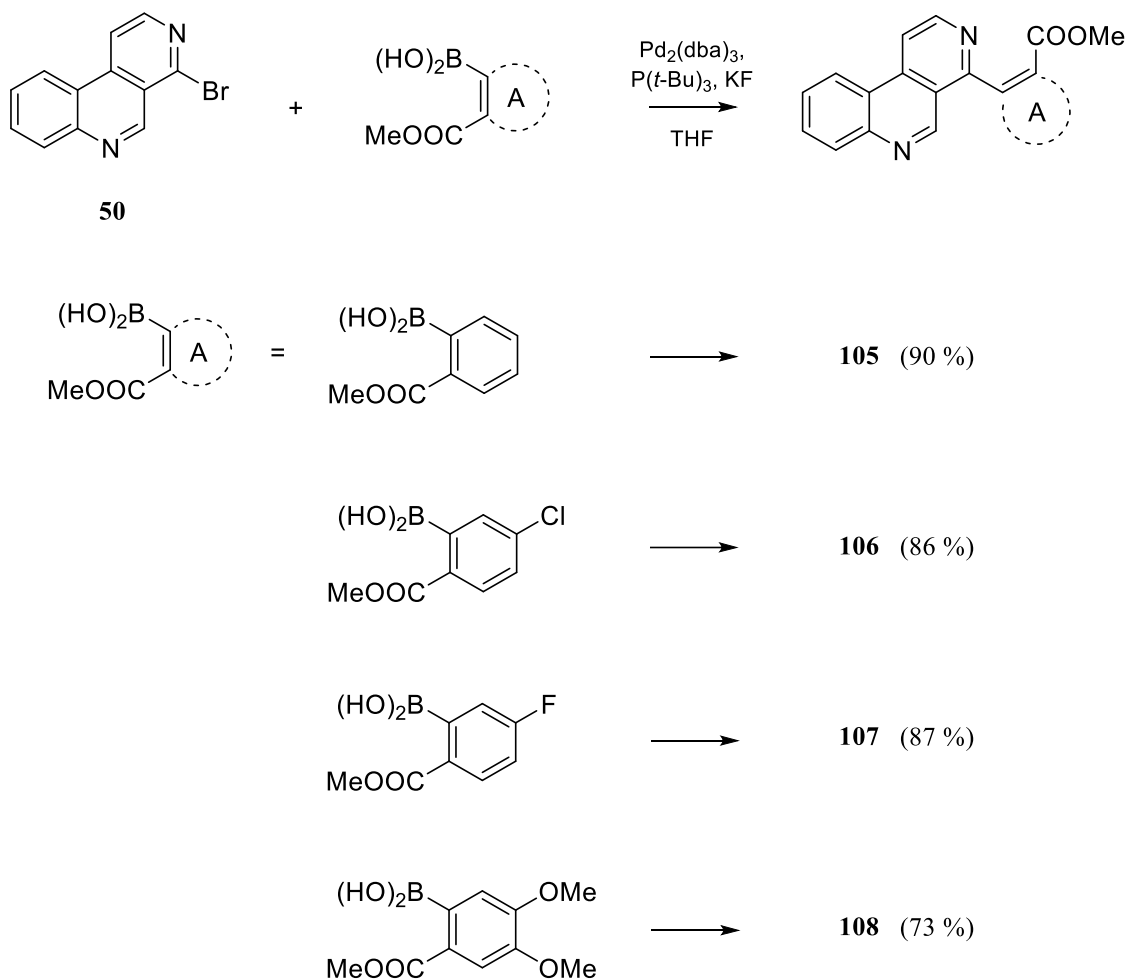


Abb. 34: Synthese der an C-4 substituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridine **105-108** mittels Suzuki-Kupplung.

Darüber hinaus wurde die Position 4 von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**) noch mit weiteren elektronenarmen Substituenten mit *ortho*-ständigen Esterfunktionen mittels direkter Metallierung des anzuknüpfenden Heteroaromaten und nachfolgender Negishi-Kreuzkupplung funktionalisiert. Nach einer Methode von Jaric *et al.*<sup>[71]</sup> wurde zunächst Nicotinsäureethylester (**109**) regioselektiv mit  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl} \cdot \text{BF}_3$  (1.1 Äquivalente) an Position 4 metalliert. Nach erfolgter Ummetallierung mit  $\text{ZnCl}_2$  zu **111** und anschließender Negishi-Kupplung mit **50** unter Einsatz von Tris(dibenzylidenaceton)dipalladium(0) als Katalysator und Tri(2-furyl)phosphin als Ligand konnte das Biaryl **113** mit einer Ausbeute von 71 % isoliert werden. Unter Verwendung von 1.1 Äquivalenten  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) gelang darüber hinaus auch die regioselektive Metallierung des Isonicotinsäureethylesters (**110**) an C-3.

Die anschließende Ummetallierung mit  $\text{ZnCl}_2$  zu **112** und die darauffolgende Negishi-Kupplung lieferten das Biaryl **114** in 76 %iger Ausbeute (Abb. 35).

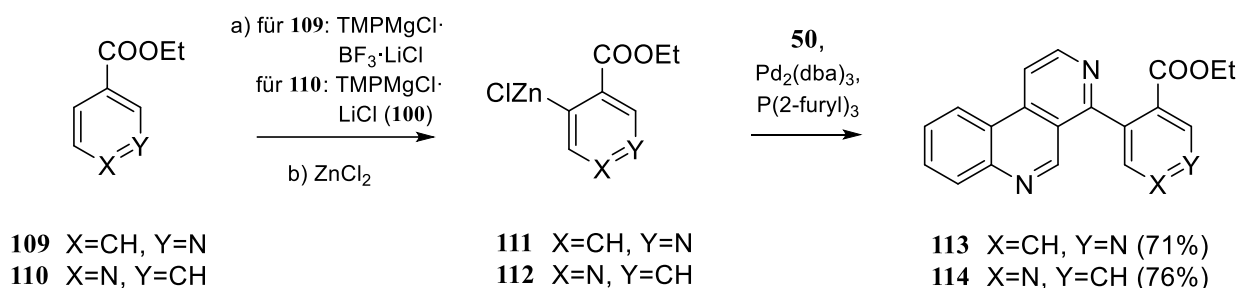


Abb. 35: Darstellung der Biaryle **113** und **114** ausgehend von Nicotinsäureethylester (**109**) und Isonicotinsäureethylester (**110**) mittels direkter Metallierung und nachfolgender Negishi-Kupplung.

Wie bereits erwähnt, gelang es Knochel, einige Pyridine, die an Position 3 eine dirigierende Gruppe (Fluor, Chlor, Nitril) besitzen, in komplementärer Weise in An- oder Abwesenheit von  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$  regioselektiv an C-4 oder C-2 mit TMP-Basen zu metallieren. Vor diesem Hintergrund wurde nun in einem weiteren Experiment die regioselektive Metallierung des Nicotinsäureethylesters (**109**) in Position 2 unter Verwendung von 1.1 Äquivalenten  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) versucht. Eine erfolgreiche Metallierung an dieser Position hätte nach anschließender Ummetallierung mit  $\text{ZnCl}_2$  und einer darauffolgenden Negishi-Kupplung zu der unmittelbaren Ascididemin-Vorstufe **115** geführt. Überraschenderweise konnte nach Durchführung dieses Versuchs jedoch nur das Biaryl **113** mit einer Ausbeute von 41 % isoliert werden. Somit fand sowohl unter Verwendung von  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl} \cdot \text{BF}_3$  als auch unter Einsatz von  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) die Magnesierung jeweils an C-4 von **109** statt (Abb. 36).

Da Nitrilfunktionen durch Hydrolyse und anschließende Veresterung in Carbonsäureesterfunktionen überführt werden können, sollte die regioselektive Funktionalisierung an C-2, welche zuvor am Nicotinsäureethylester (**109**) fehlgeschlagen war, nun am Nicotinnitril (**116**) versucht werden. Auf diesem Wege könnte dann auch die Ascididemin-Vorstufe **115** generiert werden.

Unter Verwendung von  $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$  und nachfolgender Negishi-Kupplung gelang Knochel bereits die regioslektive Funktionalisierung von **116** mit einem *o*-Methoxyphenylrest<sup>[71]</sup>.  $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$  lässt sich leicht durch Mischen von  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) mit trockenem  $\text{ZnCl}_2$  erzeugen. Leider konnte jedoch unter Anwendung dieser Methode keine Umsetzung zu dem gewünschten Produkt **117** beobachtet werden (Abb. 36).

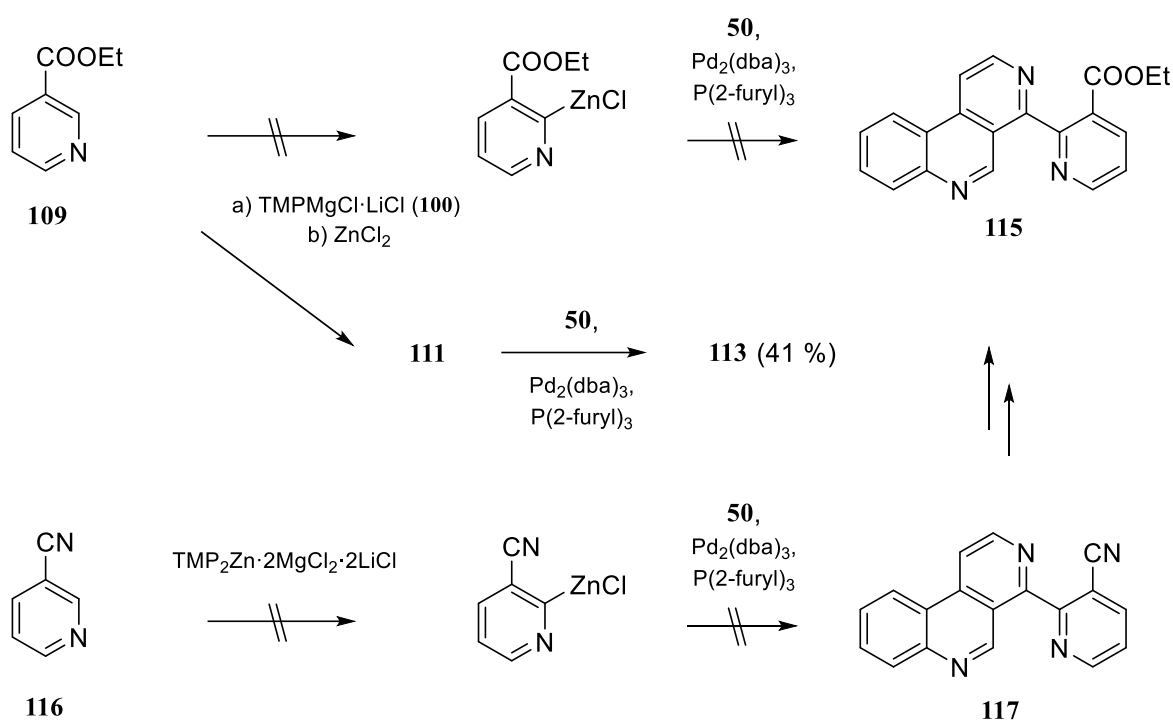
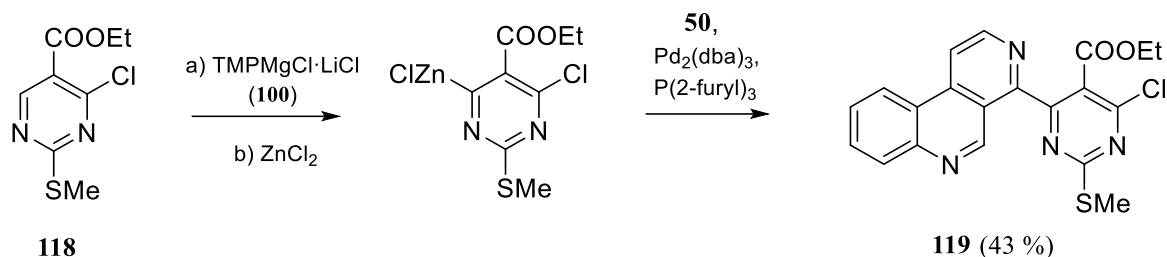
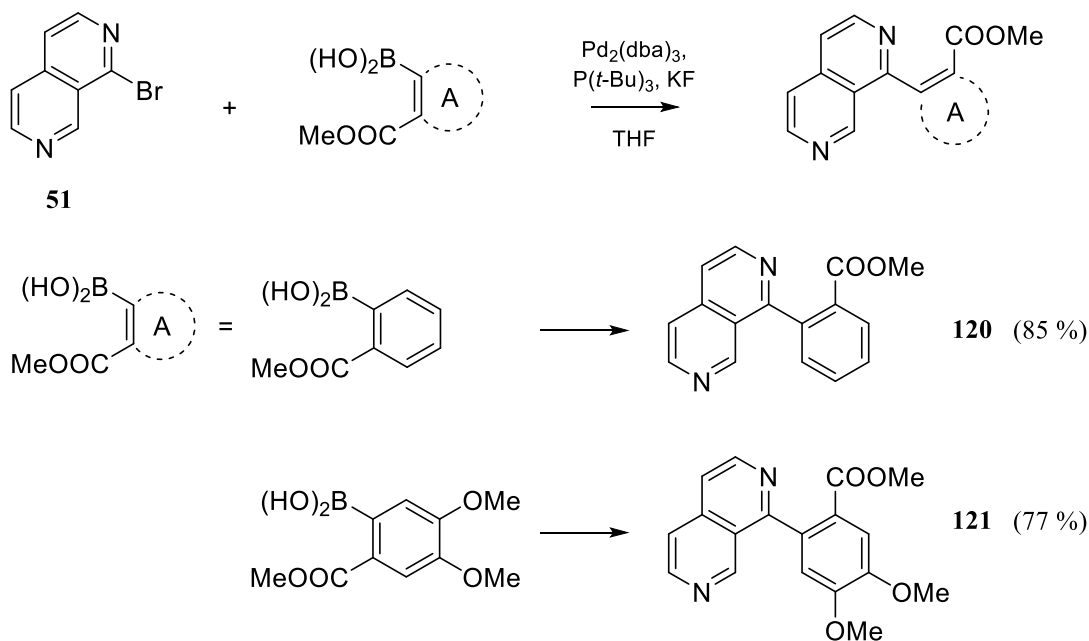


Abb. 36: Versuche zur Darstellung der Biaryle **115** und **117** ausgehend von Nicotinsäureethylester (**109**) und Nicotinitrilit (**116**).

Neben den beschriebenen Funktionalisierungen an C-4 von **50** mit elektronenarmen Pyridin-Substituenten konnte darüber hinaus auch ein elektronenarmer, mehrfachsubstituierter Pyrimidin-Rest mit *ortho*-ständiger Esterfunktion an dieser Position eingeführt werden. Unter Verwendung von  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) gelang zunächst die Magnesierung der einzigen nicht substituierten Position von **118**. Nach Durchführung der bereits oben beschriebenen Arbeitsschritte (Ummetallierung, Negishi-Kupplung) konnte das Biaryl **119** in einer Ausbeute von 43 % isoliert werden (Abb. 37).


 Abb. 37: Synthese des Biaryls **119** ausgehend von dem Pyrimidin **118**.

Für die Darstellung der Azaoxaporphine vom Sampangin-Typ sollte nach gleichem Muster die Position 1 von 1-Brom-2,7-naphthyridin (**51**) mit verschiedenen Resten mit *ortho*-ständiger Esterfunktionen funktionalisiert werden. 1-Brom-2,7-naphthyridin (**51**) wurde nach Tyrrell *et al.*<sup>[72]</sup> ausgehend von 3-Cyano-4-methylpyridin synthetisiert. Im Folgenden wurden unter den bereits beschriebenen Suzuki-Bedingungen ( $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ,  $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ , KF) verschiedene Phenylreste mit *ortho*-ständiger Esterfunktion an Position 1 von **51** eingeführt. Die Synthese der Biaryle **120** und **121** gelang unter diesen Bedingungen in Ausbeuten von 85 und 77 % (Abb. 38).


 Abb. 38: Synthese der Biaryle **120** und **121** ausgehend von 1-Brom-2,7-naphthyridin (**51**) mittels Suzuki-Kupplung.



### 3.2.1.3 Regioselektive Magnesierung der Biaryle 105-108, 113, 114, 120 und 121 mit $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ und nachfolgende Cyclisierungsreaktion durch intramolekulares „Trapping“ der *ortho*-ständigen Esterfunktion

Die zuvor synthetisierten Biaryle **105-108**, **113**, **114**, **119**, **120** und **121** sollten nun durch einen abschließenden Cyclisierungsschritt in die entsprechenden Ring A-Ascididemin-Analoga und Azaoxoaporphine vom Sampangin-Typ überführt werden. Wie bereits erwähnt, kann die unter 3.1.4 beschriebene Friedel-Crafts-ähnliche Cyclisierungsmethode hierbei nicht angewendet werden, da elektrophile aromatische Substitutionsreaktionen an Pyridinen nicht oder nur unter drastischen Bedingungen durchführbar sind. Zielführend sollte in diesem Zusammenhang die Verwendung von sterisch gehinderten Metallamiden, wie zum Beispiel den von Knochel entwickelten Lithiumchlorid-solubilisierten TMP-Basen, sein. Durch eine regioselektive direkte Metallierung an C-5 des Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Grundgerüsts oder an C-8 des 2,7-Naphthyridin-Grundgerüsts der zuvor synthetisierten Biaryle und einer darauffolgenden zu erwartenden intramolekularen Abfangreaktion (intramolekulares „Trapping“) der *ortho*-ständigen Esterfunktion sollten die gewünschten Pyrido[2,3,4-*kl*]acridine und Azaoxoaporphine erhalten werden (Abb. 39).

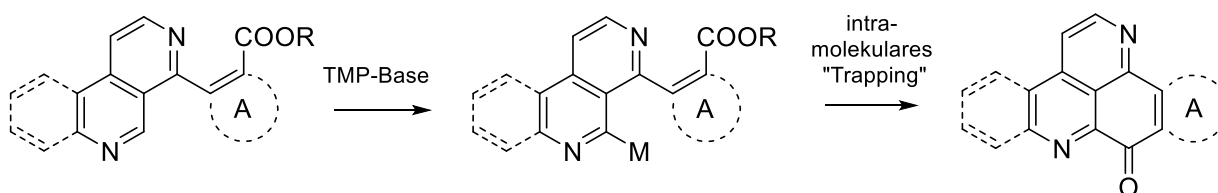


Abb. 39: Synthesepfad zur Darstellung von Ring A-Ascididemin-Analoga und Azaoxoaporphinen vom Sampangin-Typ unter Verwendung von sterisch gehinderten TMP-Basen.

Sehr vielversprechend sollte in diesem Kontext  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) sein, da mit Hilfe dieser TMP-Base bereits regioselektive Magnesierungen sowohl an C-1 von Isochinolin als auch an C-2 von verschiedenen 3-substituierten Pyridinen und Chinolinen erfolgreich durchgeführt wurden<sup>[55]</sup>. Nach erfolgter Magnesierung konnten die metallorganischen Intermediate mit einer Vielzahl von verschiedenen Elektrophilen ( $\text{E}^+$ ) abgefangen werden (Abb. 40).

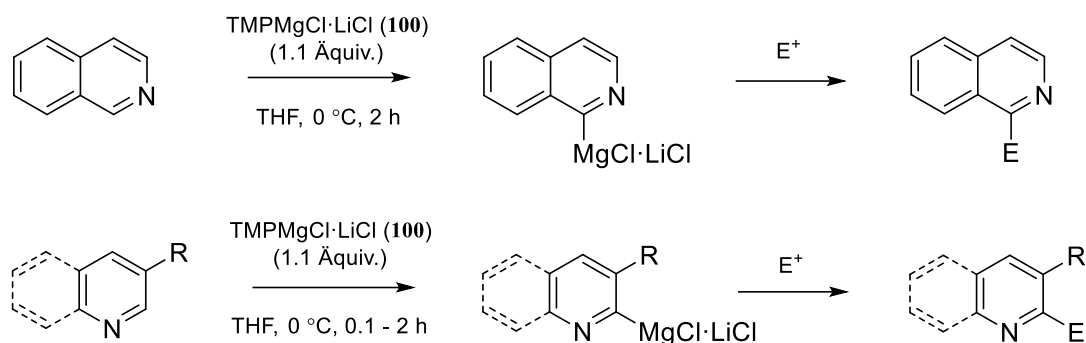


Abb. 40: Regioselektive Funktionalisierung von Isochinolin und verschiedenen an C-3 substituierten Pyridinen und Chinolinen nach vorangehender Magnesierung mit TMPMgCl·LiCl (**100**)<sup>[54, 55]</sup>.

Anhand des Biaryls **105** sollte im Folgenden die beabsichtigte Cyclisierungsreaktion mittels TMPMgCl·LiCl (**100**) versucht werden. Nach erfolgter Magnesierung in *peri* Position (C-5) des Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Grundgerüsts sollte in einer spontanen intramolekularen Abfangreaktion dann das pentacyclische Deazaascididemin (**12**) entstehen. Zunächst wurde die geplante Cyclisierung mit 1.1 Äquivalenten TMPMgCl·LiCl (**100**) in THF versucht. Nach Zugabe von **100** zu dem in THF gelösten Biaryl **105** wurde der Ansatz zwei Stunden bei 0 °C und dann weitere 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Unter Verwendung von 1.1 Äquivalenten des Metallierungsreagenz konnte jedoch keine nennenswerte Umsetzung zu **12** beobachtet werden. Infolgedessen wurde der Versuch unter gleichen Reaktionsbedingungen mit 2.2 Äquivalenten der TMP-Base **100** durchgeführt. Überraschenderweise gelang unter diesen Bedingungen die gewünschte Cyclisierung zu **12** mit einer Ausbeute von 27 %, wobei 51 % des Edukts **105** zurückgewonnen werden konnten. Darüber hinaus konnten keine weiteren Nebenprodukte isoliert werden (Abb. 41).

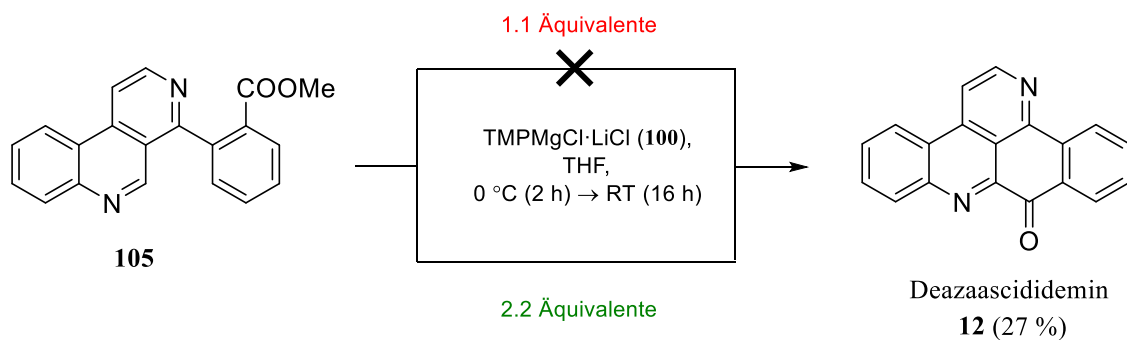
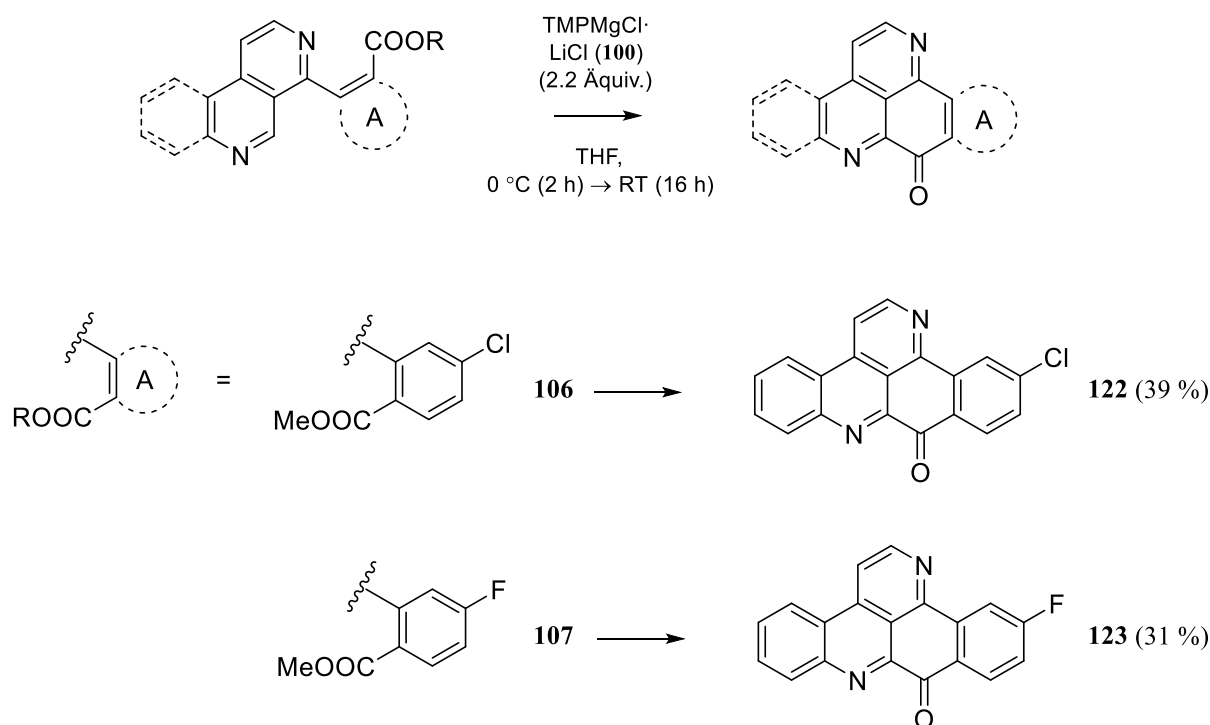


Abb. 41: Synthese von Deazaascididemin (**12**) ausgehend von dem Biaryl **105** mittels 2.2 Äquivalenten TMPMgCl·LiCl (**100**).

In Anbetracht der geringen Ausbeute von 27 % sollten im Anschluss daran die Reaktionsbedingungen hinsichtlich einer Steigerung der Ausbeute optimiert werden. Leider führten jedoch sowohl längere Metallierungszeiten (vier Stunden bei 0 °C) als auch andere Metallierungstemperaturen (25 und -20 °C) nicht zu höheren Ausbeuten von **12**. Auch unter Verwendung von 3.3 Äquivalenten der TMP-Base **100** gelang es nicht, die Ausbeute dieses Cyclisierungsschrittes zu steigern.

Im Folgenden wurden auch die anderen zuvor synthetisierten Biaryle **106-108**, **113**, **114**, **120** und **121** unter Verwendung von 2.2 Äquivalenten der TMP-Base **100** zu den entsprechenden Ring A-Analoga von Ascididemin **122-126** und den Azaoxoaporphinen **14** und **128** umgesetzt. Dies gelang in Ausbeuten zwischen 31 und 39 %. Überraschenderweise konnte das Biaryl **119** jedoch nicht zu dem pentacyclischen Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin **127** umgesetzt werden. Unter Umständen könnte es hierbei zu einer Präkomplexierung von  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) mit dem Schwefelatom der Methylthiogruppe und/oder den Stickstoffatomen des Pyrimidinrings von **119** gekommen sein, so dass dadurch die Metallierung an C-5 des Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Grundgerüsts nicht mehr stattfinden hat können. Unter Anwendung dieser Cyclisierungsmethode war es also gelungen, neben Sampangin (**14**) und einem Analogon auch Pyrido[2,3,4-*kl*]acridine mit elektronenreichen (**12** und **124**) und elektronenarmen (**122**, **123**, **125** und **126**) Ring A-Äquivalenten darzustellen (Abb. 42).



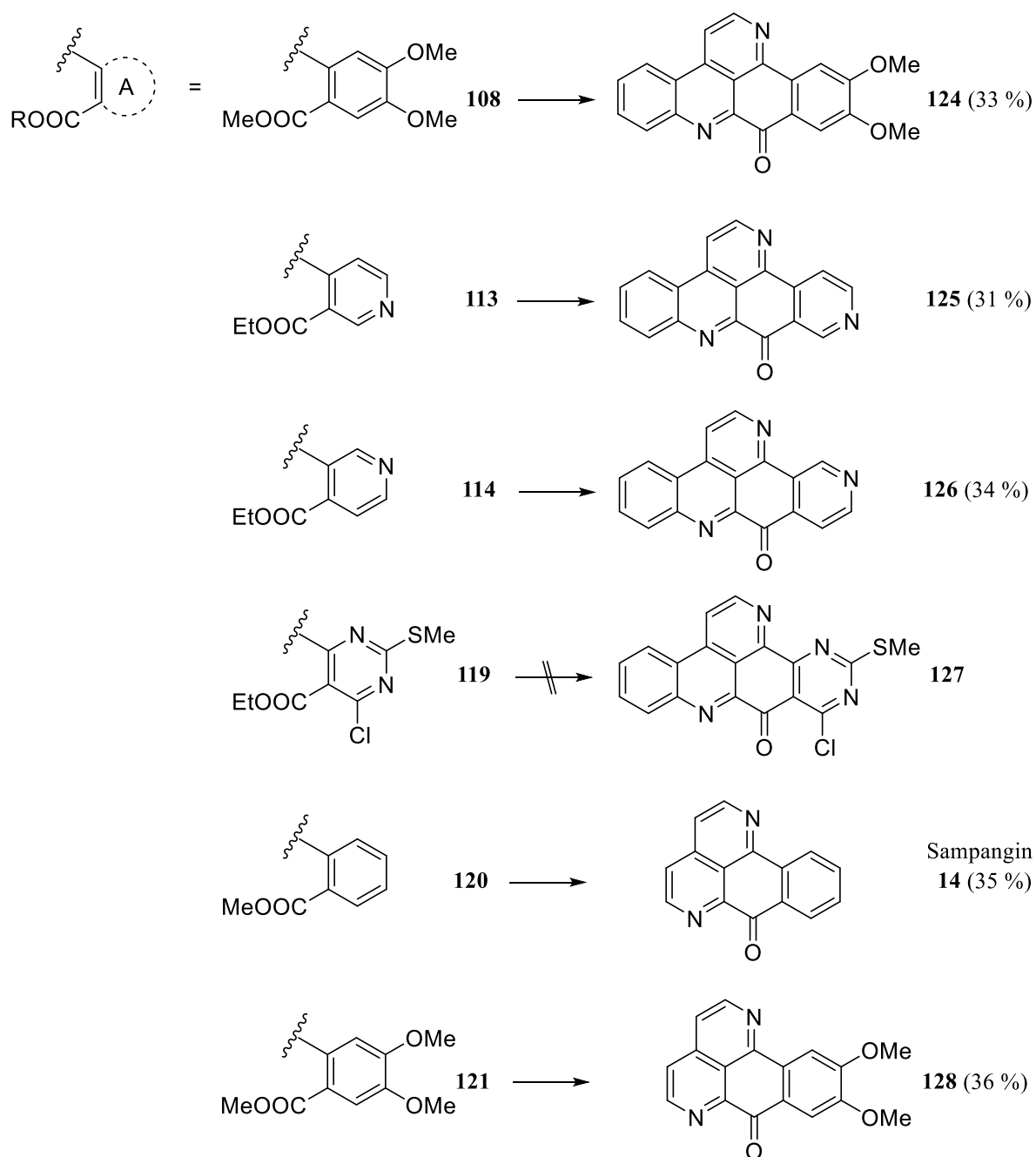


Abb. 42: Synthese der Pyrido[2,3,4-*kl*]acridine **122-126** sowie von Sampangin (**14**) und dem Analogon **128** mittels Metallierung durch  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) und nachfolgendem intramolekularem „Trapping“ der *ortho*-ständigen Esterfunktionen.

Unter Anwendung dieser Cyclisierungsmethode gelang darüber hinaus die Totalsynthese des pentacyclischen Pyridoacridin-Alkaloids Demethyldeoxyamphimedien (**130**) im Rahmen einer von mir betreuten Masterarbeit<sup>[73]</sup>. Hierbei wurde das Biaryl **129** ebenfalls mit Hilfe von 2.2 Äquivalenten TMPMgCl·LiCl (**100**) zu dem Alkaloid **130** mit einer Ausbeute von 28 % umgesetzt. In Analogie zu den oben beschriebenen Beobachtungen konnte auch in diesem Fall keine nennenswerte Umsetzung zu **130** unter Verwendung von 1.1 Äquivalenten der TMP-Base **100** beobachtet werden. Wiederum führte auch der Einsatz von nur 3.3 Äquivalenten des Metallierungsreagenzes **100** nicht zu einer Steigerung der Ausbeute. Im Unterschied zu den vorher beschriebenen Beispielen wurde das 5-substituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Grundgerüst von **129** hier jedoch an der freien Position 4 regioselektiv mittels TMPMgCl·LiCl (**100**) metalliert (Abb. 43).

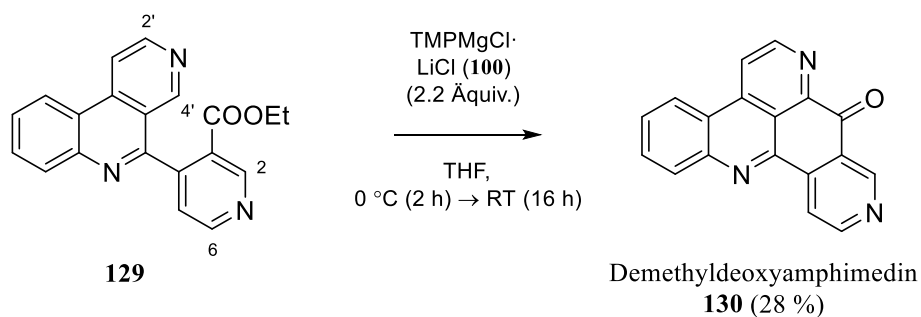
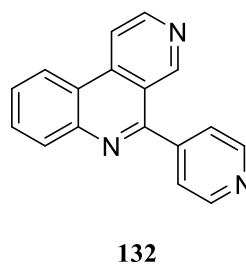
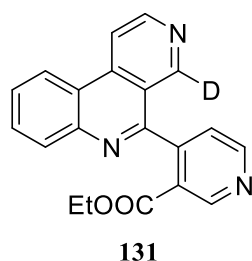


Abb. 43: Synthese von Demethyldeoxyamphimedien (**130**)<sup>[73]</sup>.

Anhand dieses Beispiels wurde darüber hinaus die Cyclisierung mit Hilfe von D<sub>2</sub>O-„Quenching“-Experimenten genauer untersucht. Hierbei stellte sich vor allem die Frage, ob die für das Gelingen der Reaktion erforderlichen 2.2 Äquivalente TMPMgCl·LiCl (**100**) auf eine Präkomplexierung des ersten Äquivalents mit dem Biaryl **129** zurückzuführen sind. Eine vergleichbare Beobachtung wurde diesbezüglich bereits von Schlecker *et al.*<sup>[74]</sup> gemacht. Unter Umständen könnte der notwendige Überschuss an Metallierungsreagenz auch durch zusätzlich stattfindende Metallierungen am Substrat **129** erklärt werden können, welche nach dem abschließenden Aufarbeiten mit Wasser im Produkt nicht erkennbar wären. Potenzielle metallierbare Positionen sind in diesem Zusammenhang C-2, C-2' und C-6 (Abb. 43)<sup>[73]</sup>.

Für die Durchführung des D<sub>2</sub>O-„Quenching“-Versuchs wurde das Biaryl **129** zunächst zwei Stunden bei 0 °C mit TMPMgCl·LiCl (**100**) metalliert. Im Anschluss daran wurde D<sub>2</sub>O zu dem Reaktionsansatz hinzugegeben und aufgearbeitet. Neben dem Edukt **129** konnte sowohl das monodeuterierte Biaryl **131** (65 %) als auch Spuren (5 %) des nicht deuterierten pentacyclischen Alkloids **130** isoliert werden. Da am Biaryl **129** ausschließlich an Position 4 eine Deuterierung stattfand, kann der notwendige Überschuss an Metallierungsreagenz nicht durch Metallierungen weiterer azider Positionen an **129** erklärt werden. Aufgrund der relativ hohen Ausbeuten (65 %) des deuterierten Biaryls **131** kann auch eine spontane Cyclisierungsreaktion nach vorangehender Metallierung ausgeschlossen werden. Die vorliegenden Ergebnisse deuten also auf eine Präkomplexierung des ersten Äquivalents TMPMgCl·LiCl (**100**) mit dem Biaryl **129** hin<sup>[73]</sup>.



In einem weiteren Versuch wurde die Rolle der Esterfunktion bei der ablaufenden Cyclisierungsreaktion genauer untersucht. Prinzipiell kann die regioselektive Metallierung an C-4 von **129** mit TMPMgCl·LiCl (**100**) entweder auf direktem Wege (also in der Art wie die von Knochel<sup>[55]</sup> beschriebene Metallierung von Isochinolin an C-1) oder unter Beteiligung eines dirigierenden Effekts einer funktionellen Gruppe, wie es die Ethylesterfunktion ist, erfolgen. In der Vergangenheit wurde bereits für eine Vielzahl von funktionellen Gruppen (directed metalation group, DMG) ein dirigierender Einfluss bei Ringmetallierungen nachgewiesen<sup>[75]</sup>. Zur Aufklärung dieses Sachverhalts wurde zunächst mittels einer Suzuki-Reaktion das Biaryl **132** synthetisiert, welches im Unterschied zu **129** keine Ethylesterfunktion am Substituenten in Position 5 besitzt. **132** wurde zwei Stunden bei 0 °C mit TMPMgCl·LiCl (**100**) umgesetzt und wie im zuvor durchgeführten Versuch mit D<sub>2</sub>O gequenchet. Nach Aufarbeitung des Ansatzes konnte jedoch lediglich das nicht deuterierte Substrat **132** wieder isoliert werden. Somit konnte bewiesen werden, dass in diesem Fall die regioselektive Metallierung an C-4 von **129** ohne den dirigierenden Einfluss der räumlich gegenüberliegenden Esterfunktion nicht stattfinden

kann<sup>[73]</sup>. Dieses als „remote metalation“<sup>[76]</sup> bekannte Phänomen geht auf Victor Snieckus zurück und wurde schon anhand einer Vielzahl von Beispielen beschrieben.

Unter Anwendung dieser Cyclisierungsmethode sollte darüber hinaus die Synthese eines Kuanoniamin A-Analogons versucht werden. Hierfür wurde zunächst das 4,5-disubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **134** dargestellt. Da Metallierungen an Thiazolen bevorzugt an Position 2 stattfinden, wurde in diesem Fall die Position 2 durch eine Ethoxycarbonylgruppe blockiert. Entsprechend der unter 3.1.4 beschriebenen Methode wurde hierfür das  $\alpha$ -Bromketon **96** durch eine Kondensationsreaktion mit Ethylthiooxamat zum 4-Thiazolyl-benzo[*c*][2,7]naphthyridin **133** in einer Ausbeute von 24 % umgesetzt. Die regioselektive Funktionalisierung der Position 5 von **133** mit einer Methoxycarbonylgruppe gelang dann mit Hilfe der bereits beschriebenen Minisci-Reaktion mit Methylpyruvat als Radikalpräkursor und eines darauffolgenden Oxidationsschrittes mit einer Ausbeute von 83 %. Da in der Literatur<sup>[77]</sup> bereits verschiedene Funktionalisierungen der Position 5 von 2,4-disubstituierten oder 2-monosubstituierten Thiazolen unter Verwendung von  $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$  beschrieben sind, wurde diese TMP-Base nun für die gewünschte Cyclisierung von **134** zu dem Kuanoniamin A-Analogon **135** verwendet. Leider konnte unter Einsatz dieser Base (2.2 Äquivalente) jedoch keine Umsetzung zu dem gewünschten Pentacyclus **135** beobachtet werden. Ebenfalls erfolglos verlief ein Cyclisierungsversuch unter Verwendung von 2.2 Äquivalenten  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) (Abb. 44). Unter Umständen könnte für das Misslingen dieser Cyclisierungen eine Präkomplexierung der TMP-Basen mit den beiden Esterfunktionen des 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridins **134** verantwortlich sein.

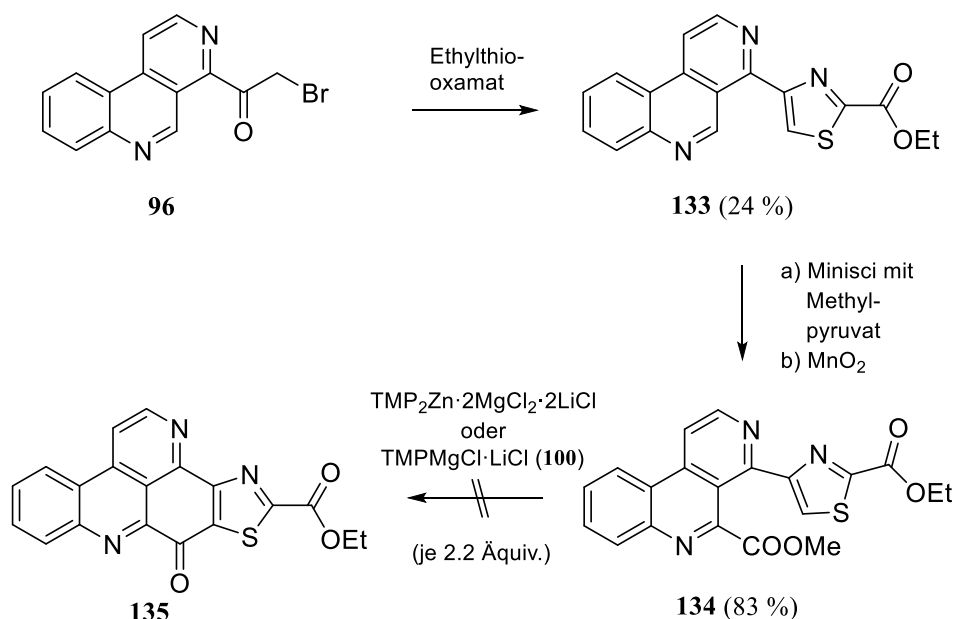


Abb. 44: Versuche zur Darstellung des Kuanoniamin A-Analogons **135** ausgehend von dem 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **134** unter Verwendung von verschiedenen TMP-Basen.

#### 3.2.1.4 Versuch zur Synthese von Deazaascididemin durch intramolekulares „Trapping“ einer Esterfunktion nach Brom-Metall-Austausch

Wie bereits unter 3.1.4 erwähnt, konnte das 4,5-disubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **79** unter Verwendung von CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H nicht zum bromierten Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin **91** umgesetzt werden. Im Folgenden sollte nun eine Parham-ähnliche Cyclisierungsreaktion<sup>[78]</sup> an der Verbindung **79** versucht werden. Durch einen Brom-Metall-Austausch am *ortho*-Bromsubstituenten bei niedrigen Temperaturen sollte dabei zunächst die Grignard-Verbindung **136** generiert werden. Im Rahmen einer Parham-ähnlichen Cyclisierung sollte dann der metallorganische Substituent in *ortho*-Position des Phenylrests an C-4 von **136** den Methylester in Position 5 nukleophil angreifen, so dass dann das pentacyclische Deazaascididemin (**12**) entstehen sollte (Abb. 45).



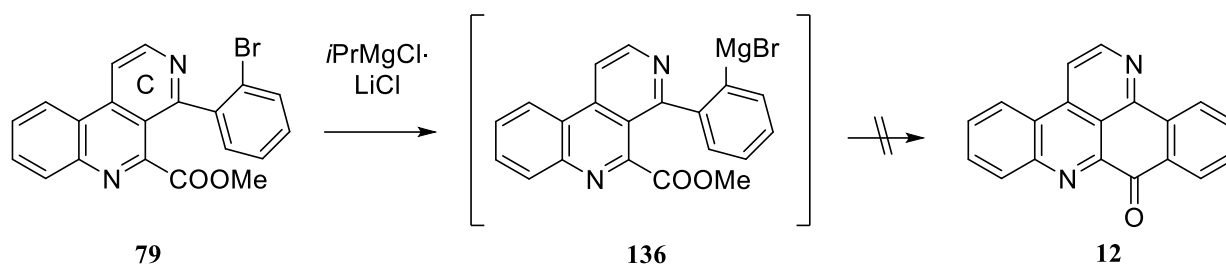


Abb. 45: Versuch zur Darstellung von Deazaascididemin (**12**) ausgehend von dem Biaryl **79** mittels Brom-Magnesium-Austausch durch  $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  und anschließende intramolekulare Cyclisierung.

Vergleichbare Experimente wurden bereits von Raeder im Rahmen seiner Dissertation<sup>[51]</sup> an der entsprechenden Ethylester-Verbindung ergebnislos unternommen. Nach einer Vorschrift von Boudet *et al.*<sup>[79]</sup> wurde der Brom-Metall-Austausch bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  unter Verwendung von *iso*Propylmagnesiumchlorid-Lithiumchlorid ( $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$ ) vorgenommen. Nach der Metallierung (1 h bei  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) wurde der Reaktionsansatz auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 15 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Leider konnte nach Aufarbeitung des Ansatzes das gewünschte Produkt **12** nicht isoliert werden. Neben dem Edukt **79** wurde ein komplexes, nicht zu identifizierendes Produktgemisch erhalten. Ob hierbei der Brom-Metall-Austausch oder die Parham-ähnliche Cyclisierungsreaktion nicht stattgefunden haben, konnte nicht abschließend geklärt werden. Nach Wang *et al.*<sup>[80]</sup> könnte jedoch der Brom-Metall-Austausch aufgrund einer vorangehenden Komplexierung des  $i\text{PrMgClLiCl}$  mit dem Pyridinring C unterbunden worden sein. Ferner gibt es Berichte von Quéguiner<sup>[50]</sup>, wonach 2,7-Naphthyridine sehr leicht metallorganische Verbindungen unter Bildung von 1- oder 8-substituierten Dihydro-2,7-naphthyridinen addieren.

### 3.2.2 Versuche zum Ringschluss mittels intramolekularer Biaryl-Synthese

Im vorangehenden Kapitel (3.2.1) wurde ein neuer Zugang zu verschiedenen Pyrido[2,3,4-*k*]acridinen und Azaoxaporphinen vorgestellt, welcher im Gegensatz zu der im Kapitel 3.1.4 beschriebenen Methode auch die Einführung elektronenarmer Ring A-Äquivalente ermöglicht. Die entwickelte Methode basiert auf einer regioselektiven direkten Metallierung verschiedener Biaryle an C-5 des Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Grundgerüsts durch  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) und einer darauffolgenden intramolekularen Abfangreaktion einer Esterfunktion.

Vor diesem Hintergrund stellte sich nun die Frage, ob auch das 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**) regioselektiv an Position 5 mittels direkter Metallierung mit  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) und einer nachfolgenden Abfangreaktion mit verschiedenen Elektrophilen funktionalisiert werden kann. Wie bereits erwähnt, wurden vergleichbare Funktionalisierungen nach vorangehender Magnesierung mit  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) bereits von Knochel<sup>[55]</sup> am Isochinolin in Position 1 erfolgreich durchgeführt. Unter Verwendung verschiedener aromatischer Aldehyde könnten auf diesem Wege zunächst die entsprechenden Diarylcarbinole dargestellt werden. In einem weiteren Syntheseschritt könnten dann im Rahmen einer intramolekularen Cyclisierungsreaktion unter formaler Abspaltung von Bromwasserstoff bzw. Brom verschiedene Pyridoacridin-Alkaloide vom [2,3,4-*k*]-Typ zugänglich gemacht werden. Vergleichbare intramolekulare Cyclisierungen wurden bereits unter Verwendung von Palladium-katalysierten Arylierungsreaktionen oder photochemischen Cyclisierungsreaktionen durchgeführt<sup>[56]</sup>. Darüber hinaus könnte der gewünschte Ringschluss auch auf radikalischem Wege unter Verwendung von AIBN und  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  gelingen<sup>[56]</sup>. Der finale, intramolekulare Cyclisierungsschritt kann hierbei sowohl auf der Oxidationsstufe eines sekundären Alkohols, als auch auf der des entsprechenden Ketons versucht werden. Letztere sollten unter milden Oxidationsbedingungen leicht aus den entsprechenden sekundären Alkoholen generiert werden können (Abb. 46). Bei der Cyclisierung auf Stufe der sekundären Alkohole wäre anschließend noch ein Oxidationsschritt durchzuführen (sofern die Oxidation nicht schon bei der Aufarbeitung durch Luftsauerstoff erfolgt).

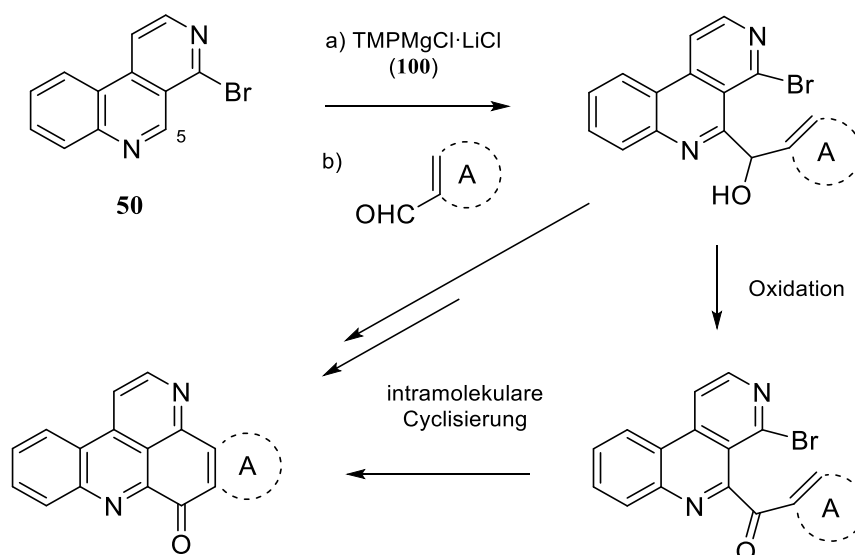


Abb. 46: Syntheseplan zur Darstellung von Pyridoacridinen vom [2,3,4-*k*]-Typ mit hoher Variabilität in Ring A ausgehend von **50**.

### 3.2.2.1 Funktionalisierung der Position 5 von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin mittels Metallierung durch $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$ und nachfolgendes Abfangen mit Elektrophilen

Entsprechend der Vorschrift von Knochel<sup>[55]</sup> zur Magnesierung von Isochinolin an C-1 wurde 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**) zunächst bei Raumtemperatur zwei Stunden mit 1.1 Äquivalenten  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) umgesetzt. Danach wurde mit 1.1 Äquivalenten Benzaldehyd versetzt und nach Zugabe von gesättigter  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung sofort aufgearbeitet. Unter diesen Reaktionsbedingungen kam es jedoch nicht zu einer Umsetzung von **50** zu dem gewünschten 5-substituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **137**. Neben dem Substrat **50** konnten keine Nebenprodukte isoliert werden. Da in den bereits beschriebenen intramolekularen Cyclisierungen unter Verwendung von  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) (Kapitel 3.2.1.3) auch erst der Einsatz von 2.2 Äquivalenten des Metallierungsreagenzes **100** zielführend war, wurde im Folgenden die oben beschriebene Versuchsanordnung unter Verwendung von 2.2 Äquivalenten **100** durchgeführt. Leider konnte auch unter diesen Bedingungen keine Umsetzung zu dem gewünschten Produkt **137** beobachtet werden (Abb. 47).

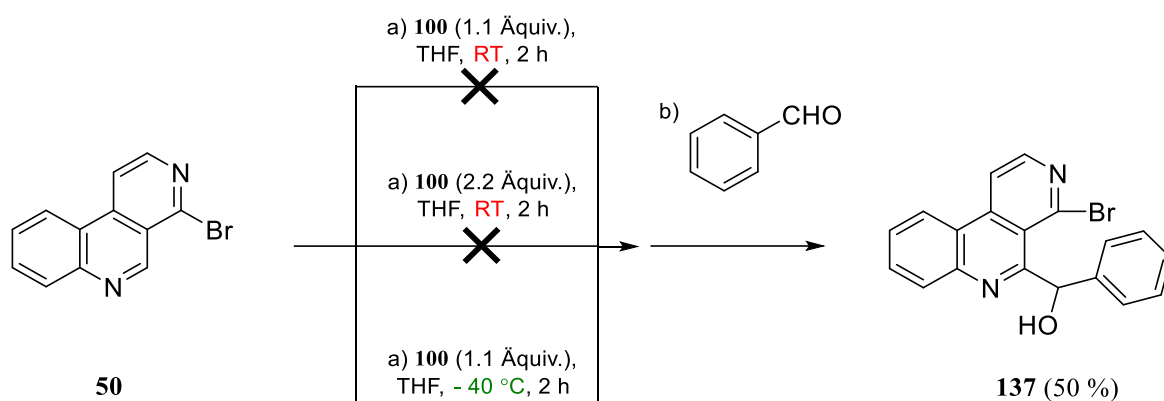


Abb. 47: Synthese des 5-substituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridins **137** durch regioselektive Metallierung an C-5 von **50** mittels TMPMgCl·LiCl (**100**) (1.1 Äquivalente) bei -40 °C und nachfolgendes Quenchen mit Benzaldehyd.

Im Anschluss daran wurde der Versuch zur Funktionalisierung der Position 5 von **50** unter Verwendung von 1.1 Äquivalenten TMPMgCl·LiCl (**100**) bei -40 °C durchgeführt. Erfreulicherweise gelang die Synthese der gewünschten Verbindung **137** unter diesen Bedingungen mit einer Ausbeute von 50 % (Abb. 47). Weitere Versuche hinsichtlich einer weiteren Steigerung der Ausbeute waren leider nicht erfolgreich. Hierbei führten weder längere Metallierungszeiten (4 h bei -40 °C) noch tiefere Metallierungstemperaturen (2 h bei -60 °C) zu einer Steigerung der Ausbeute.

Im Folgenden wurden unter Anwendung dieser Methode (1.1 Äquivalente **100**, 2 h bei -40 °C) weitere Funktionalisierungen der Position 5 von **50** durchgeführt. Unter Verwendung verschiedener Elektrophile konnten dadurch die an C-5 substituierten 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridine **138-142** in Ausbeuten zwischen 41 und 71 % dargestellt werden (Abb. 48). Überraschenderweise führte jedoch das Quenchen mit *N,N*-Dimethylformamid nicht, wie zu erwarten, zu dem Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbaldehyd **143**, sondern ausschließlich zu dem 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **142**. Unter Umständen könnte hierbei das freigesetzte Dimethylamin, welches durch wässriges Aufarbeiten aus dem Aminoalkoxid entsteht, das aromatische Kohlenstoffatom an Position 4 im Rahmen einer S<sub>N</sub>Ar-Reaktion angegriffen haben. Unter den vorliegenden sterischen Verhältnissen könnte die postulierte S<sub>N</sub>Ar-Reaktion aber auch schon im Wasserfreien bei -40 °C direkt aus dem intermediären Aminoalkoxid heraus stattgefunden haben.

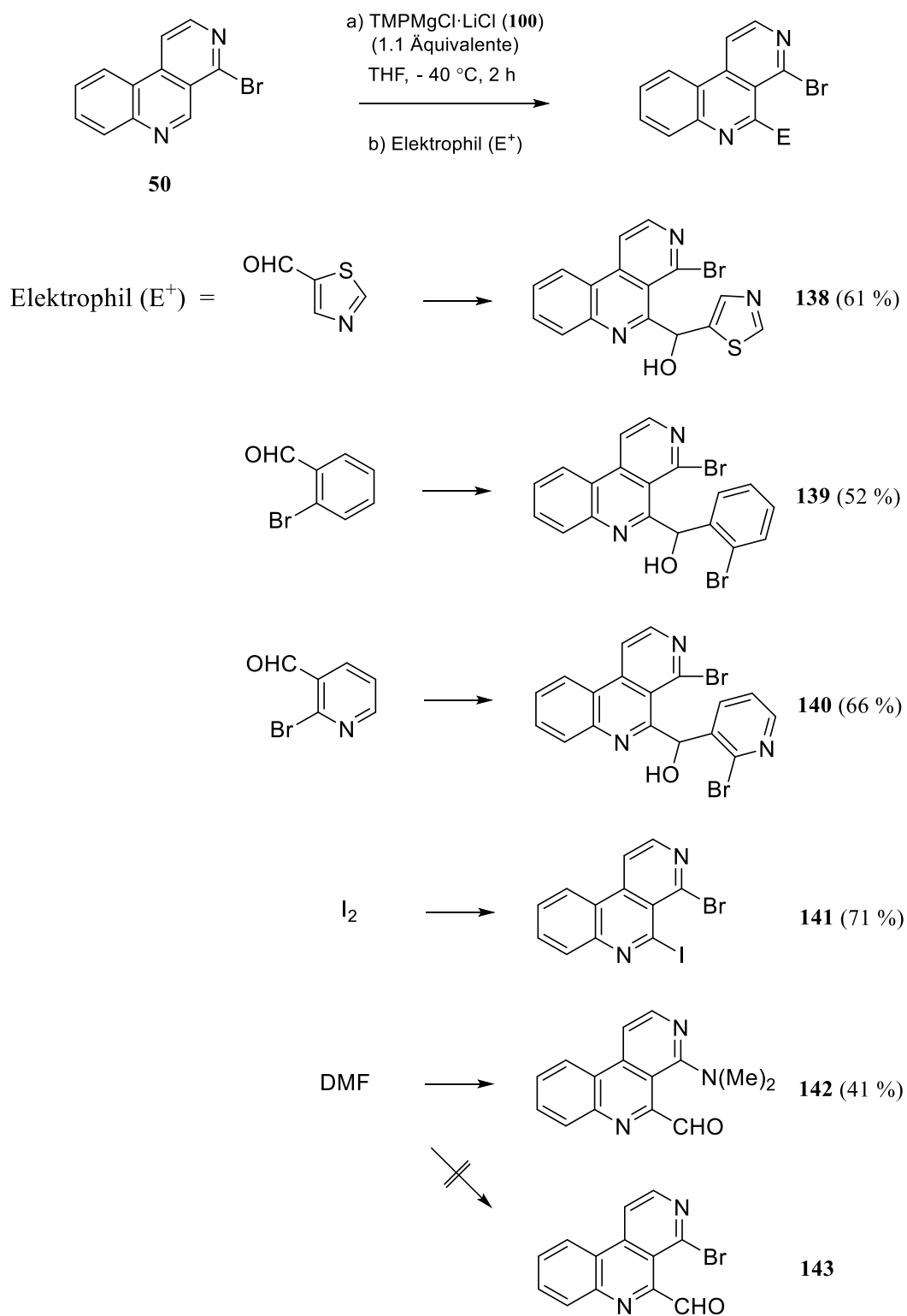


Abb. 48: Synthese der 5-substituierten Benzo[c][2,7]naphthyridine **138-142** durch regioselektive Metallierung von **50** mit  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) und nachfolgender Abfangreaktion mit verschiedenen Elektrophilen.

### 3.2.2.2 Versuche zum Ringschluss mittels intramolekularer Biaryl-Synthese

Die vorliegenden an Position 5 substituierten 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridine **137-140** sollten nun mit Hilfe eines abschließenden intramolekularen Cyclisierungsschritts unter Abspaltung von Bromwasserstoff bzw. Brom (bei den *ortho*-Bromaryl-Derivaten) zu den entsprechenden Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen umgesetzt werden. Vergleichbare C-C-Knüpfungen gelangen in der Vergangenheit bereits unter Anwendung Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktionen oder photochemischer Cyclisierungsreaktionen. Darüber hinaus könnte der gewünschte Ringschluss auch auf radikalischem Wege unter Verwendung von AIBN und Bu<sub>3</sub>SnH gelingen<sup>[56]</sup>.

Anhand des sekundären Alkohols **138**, welcher eine unmittelbare Vorstufe des pentacyclischen Alkaloids Kuanoniamin A (**9**) darstellt, wurden diese drei Methoden zur intramolekularen Biaryl-Synthese ausprobiert. Zunächst wurde die beabsichtigte Cyclisierung mittels Palladium-katalysierter Kreuzkupplungsreaktion nach einer Methode von Harayama<sup>[81]</sup> versucht. Unter Verwendung von Palladium(II)acetat als Katalysator, Tri(*o*-tolyl)phosphin als Ligand und Kaliumcarbonat als Base sollte dabei im Rahmen einer Heck-artigen Cyclisierung das Alkaloid **9** entstehen. Abweichend von der Originalvorschrift wurde die Reaktion im Labormikrowellenreaktor durchgeführt (150 W, 45 min, 6 bar, 150 °C). Leider konnte unter diesen Bedingungen keine Umsetzung zu dem gewünschten Produkt **9** beobachtet werden. Neben dem Edukt konnten keine Nebenprodukte isoliert werden (Abb. 49).

Da der beabsichtigte intramolekulare Ringschluss unter diesen Heck-artigen Bedingungen nicht gelang, sollte im Folgenden die Cyclisierung auf radikalischem Wege versucht werden. Entsprechend einer Methode von Markgraf *et al.*<sup>[82]</sup> sollte die intramolekulare C-C-Knüpfung unter Verwendung von Azobis(isobutyronitril) und Tributylzinnhydrid erfolgen. Abweichend von der Originalvorschrift wurde die Reaktion in DMF durchgeführt, da das Edukt in Toluol nicht löslich ist. Leider konnte auch unter diesen Bedingungen keine Umsetzung von **138** zu **9** beobachtet werden (Abb. 49).

Ebenfalls erfolglos verlief ein weiterer Cyclisierungsversuch unter photochemischen Bedingungen. Nach einer Methode von Wollein<sup>[83]</sup> wurde dabei die Verbindung **138** zunächst in Methanol gelöst und dann 24 Stunden mit einer UV-Lampe bei einer Wellenlänge von 254 nm bestrahlt. Unter diesen Bedingungen kam es zu einer vollständigen Zersetzung des Edukts (Abb. 49).

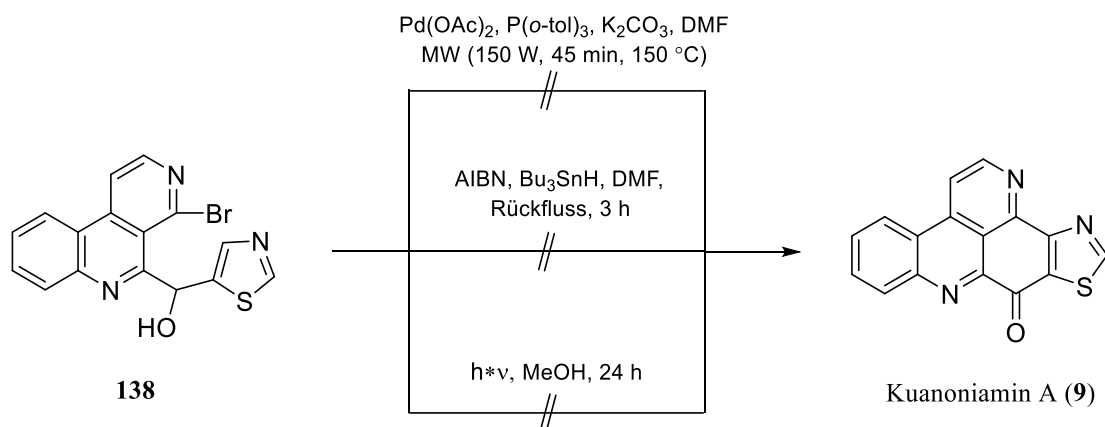


Abb. 49: Versuche zur Synthese von Kuanoniamin A (**9**) ausgehend von **138**.

Da alle bisherigen Cyclisierungsversuche auf der Oxidationsstufe eines sekundären Alkohols fehlgeschlagen waren, sollte im Folgenden die geplante Biaryl-Synthese auf der Oxidationsstufe eines Ketons versucht werden. Hierzu wurde zunächst die sekundäre Alkoholfunktion von **138** unter Verwendung von  $\text{MnO}_2$  (5 Äquivalente) in THF zum entsprechenden Keton oxidiert. Die Verbindung **144** konnte so mit einer Ausbeute von 92 % erhalten werden (Abb. 50).

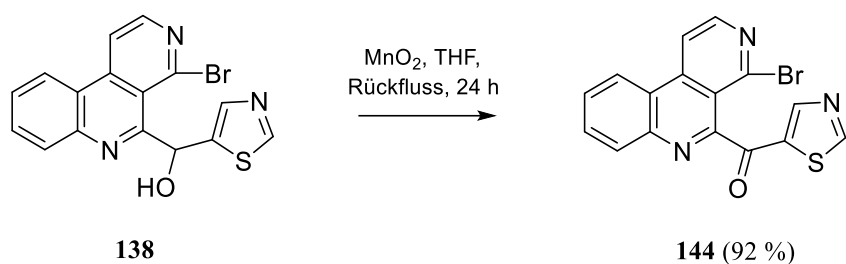


Abb. 50: Darstellung von **144** durch Oxidation von **138** mit  $\text{MnO}_2$ .

Ausgehend von **144** wurde im Folgenden nochmals der intramolekulare Ringschluss unter den zuvor beschriebenen Bedingungen<sup>[81-83]</sup> versucht. Leider schlugen jedoch erneut sämtliche Cyclisierungsversuche zu **9** fehl (Abb. 51).

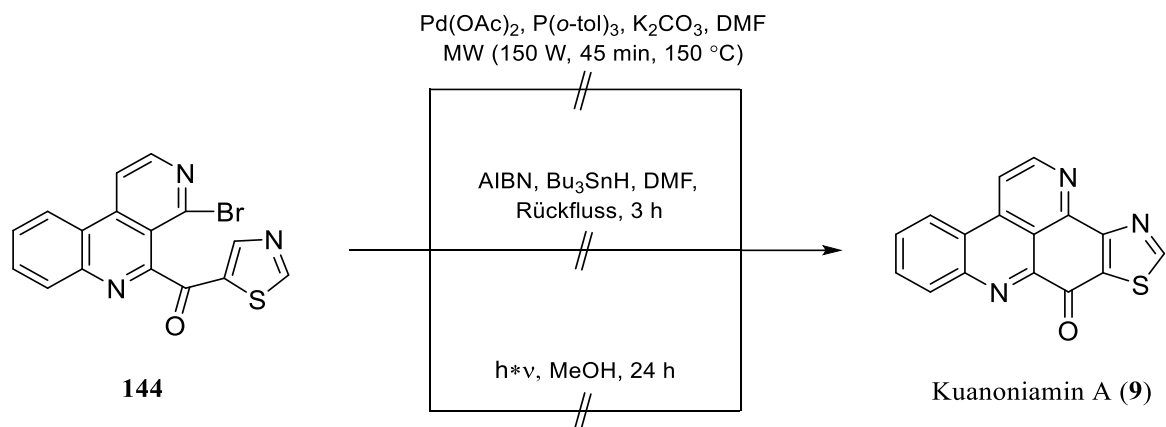


Abb. 51: Versuche zur Synthese von Kuanoniamin A (**9**) ausgehend von **144**.

Mit Hilfe einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion wurde darüber hinaus die Darstellung von Deazaascididemin (**12**) ausgehend von **137** versucht. Nach einer Methode von Harding<sup>[84]</sup> wurden hierfür Palladium(II)acetat als Katalysator, Di-*tert*-butyl(methyl)phosphantetrafluorborat als Ligand und Kaliumcarbonat als Base verwendet. Die Heck-artige Reaktion wurde im Labormikrowellenreaktor in DMSO durchgeführt (300 W, 10 min, 6 bar, 135 °C). Unter diesen Bedingungen konnte jedoch keine Umsetzung zu dem gewünschten Produkt **12** beobachtet werden. Stattdessen kam es zu einer vollständigen Zersetzung des Substrats **137** (Abb. 52).

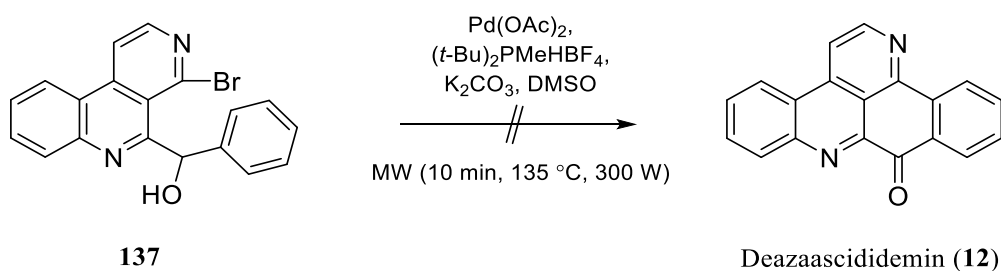


Abb. 52: Versuch zur Darstellung von Deazaascididemin (**12**) ausgehend von **137** unter Anwendung einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.



Nach einer Methode von Olivera *et al.*<sup>[85]</sup> wurde außerdem die Synthese von Ascididemin (**6**) und dessen Deaza-Analogon **12** versucht. Ausgehend von den dibromierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridinen **139** und **140** sollte der gewünschte Ringschluss in diesem Versuch im Rahmen einer Palladium-katalysierten intramolekularen „Tandem“-Kreuzkupplungsreaktion erfolgen. Nach initialer Stannylierung eines der beiden Bromaromaten mittels Palladium-Katalyse sollte die gewünschte Biaryl-Synthese dann durch eine intramolekulare Stille-Kreuzkupplung erfolgen. Hierbei kamen Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid als Katalysator und Hexamethyldizinn zum Einsatz. Die Ansätze wurden 40 Stunden bei 140 °C in 1,4-Dioxan zum Rückfluss erhitzt. Leider konnte auch unter diesen Bedingungen keine Umsetzung zu den Pentacyclen **6** und **12** beobachtet werden.

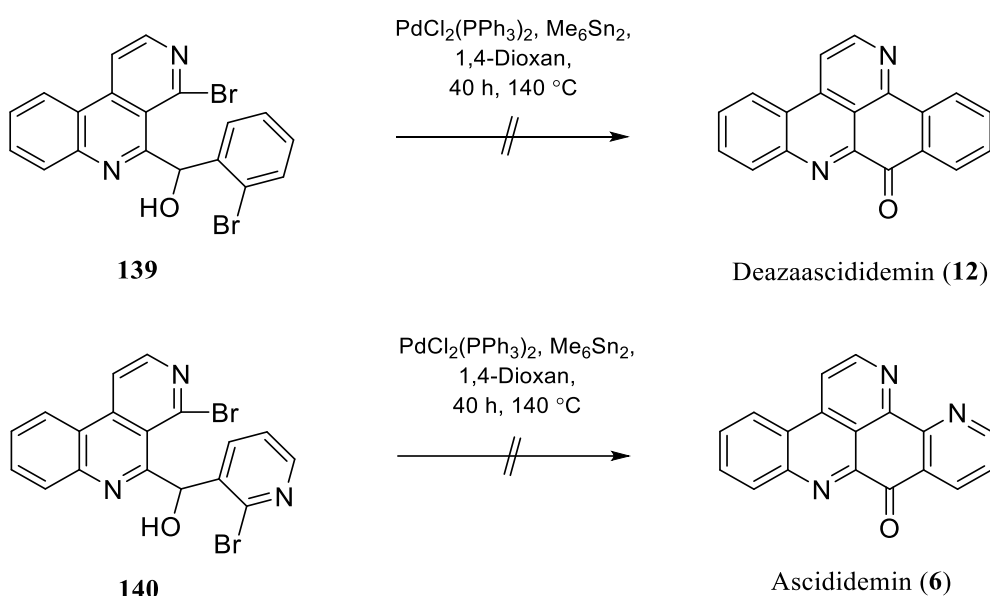


Abb. 53: Versuche zur Darstellung von Deazaascididemin (**12**) und Ascididemin (**6**) ausgehend von **139** und **140** unter Anwendung einer Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktion.

Unter Anwendung der beschriebenen Methoden zur intramolekularen Biaryl-Synthese gelang also in keinem Fall die gewünschte Cyclisierung zu den entsprechenden Pyridoacridinen. Leider schlugen sowohl alle unternommenen Cyclisierungsversuche sowohl auf der Oxidationsstufe eines sekundären Alkohols, als auch auf der eines Ketons fehl. Die Versuche, auf diese Weise einen weiteren Zugang zu Pyridoacridinen zu entwickeln, wurden daher eingestellt.

### 3.3 Synthese des heptacyclischen Alkaloids Eilatin und dessen synthetischen Isomers Isoeilatin

Da die bereits erwähnten Totalsynthesen von Eilatin (**7**)<sup>[45, 46]</sup> von komplexen Edukten ausgehen und die beschriebenen Syntheserouten kaum Optionen zur Anwendung auf die Synthese funktionalisierter Analoga des Alkaloids eröffnen, sollte im Rahmen dieser Dissertation ein neuer synthetischer Zugang zu dem Heptacyclus **7** erarbeitet werden, welcher ausgehend von einfach darzustellenden Edukten auch die Option für gezielte Funktionalisierungen eröffnet. Neben dem heptacyclischen Alkaloid Eilatin (**7**) sollte auch die isomere Verbindung Isoeilatin (**52**) synthetisiert werden. Ausgehend von dem gemeinsamen Intermediat **54**, sollte **7** in neun und **52** in acht Syntheseschritten dargestellt werden (Abb. 54).

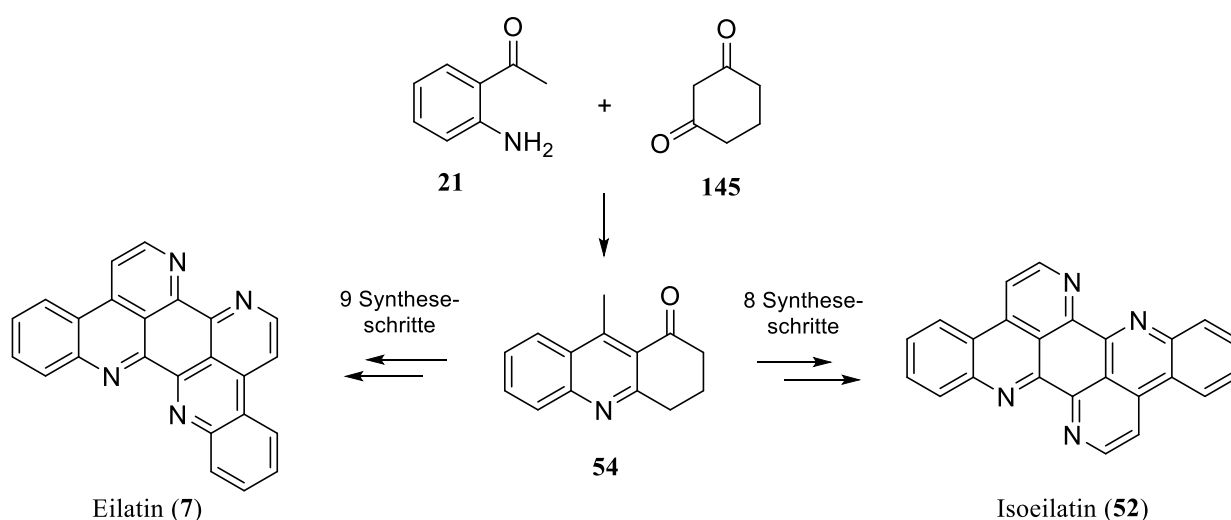
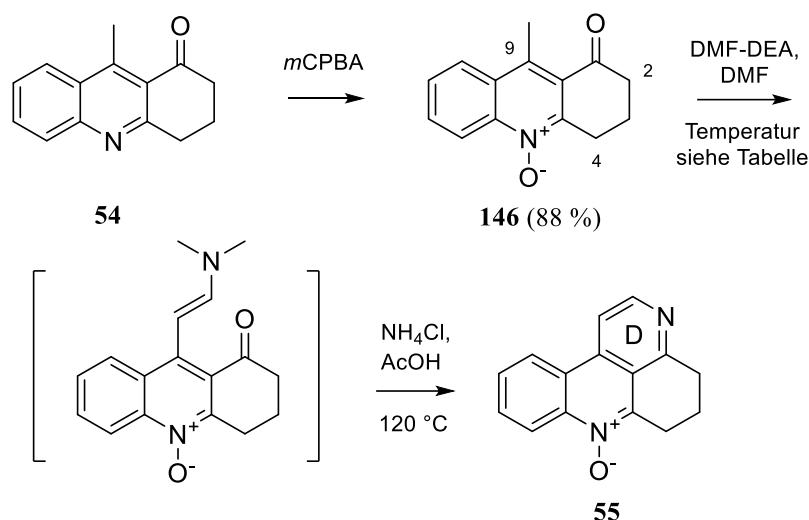


Abb. 54: Syntheseplan zur Darstellung von Eilatin (**7**) und Isoeilatin (**52**) ausgehend von dem Acridon **54**.

Nach einer Vorschrift von Wang *et al.*<sup>[86]</sup> wurde das Acridon **54** zunächst durch eine Friedländer-Kondensation von 2-Aminoacetophenon (**21**) und 1,3-Cyclohexandion (**145**) dargestellt. Abweichend von der Originalvorschrift wurde der Ansatz 3 Stunden bei 110 °C gerührt. Die Synthese des Acridons **54** gelang mit einer Ausbeute von 53 %. Für die Darstellung von Eilatin (**7**) musste das Acridon **54** im nächsten Schritt zu dem *N*-Oxid **146** umgesetzt

werden. Dies gelang unter Verwendung von *m*CPBA in Dichlormethan in Anlehnung an einer Vorschrift von Sénechal-David *et al.*<sup>[87]</sup> in 88 %iger Ausbeute (Abb. 55).

Da sowohl die Methylengruppen an Position 2 und 4, als auch die Methylgruppe an C-9 von **146** azide Wasserstoffatome besitzen<sup>[57]</sup>, mussten die Reaktionsbedingungen der nachfolgenden Kondensationsreaktion mit DMF-DEA insofern optimiert werden, dass diese regioselektiv nur an der aziden Methylgruppe an C-9 erfolgt. Die anschließende Anellierung von Ring D sollte durch Umsetzung des so generierten Enamins mit Ammoniumchlorid<sup>[35]</sup> erfolgen, so dass dadurch im Eintopfverfahren das gewünschte tetracyclische *N*-Oxid **55** erzeugt werden kann. Zunächst wurde die Kondensationsreaktion mit DMF-DEA (1.5 Äquivalente) bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt. Nach 30 min wurde dann der gesamte Ansatz mit 5 Äquivalenten Ammoniumchlorid und Eiseisig versetzt und 1 h bei 120 °C zum Rückfluss erhitzt. So konnten unter Einbeziehung des nachfolgenden Anellierungsschrittes bei 120 °C lediglich 6 % des gewünschten Produkts **55** isoliert werden. Durch schrittweises Absenken der Temperatur der Kondensationsreaktion gelang es schließlich die Ausbeute des *N*-Oxids **55** auf 38 % zu steigern. Reaktionstemperaturen unterhalb von 55 °C führten zu einer signifikanten Abnahme der Ausbeute von **55** (Abb. 55).



Temperatur [°C]	Ausbeute <b>55</b> [%]
120	6
80	9
70	11
55	38

Abb. 55: Regioselektive Kondensation von **54** mit DMF-DEA bei verschiedenen Temperaturen und anschließende Anellierung zu *N*-Oxid **55**.

Mittels Boekelheide-Umlagerung<sup>[88]</sup> mit Acetanhydrid konnte dann das tetracyclische *N*-Oxid **55** in die Acetoxy-Verbindung **147** mit einer Ausbeute von 80 % überführt werden. Die nachfolgende alkalische Hydrolyse mittels 10 %iger Natronlauge in einem Methanol/Wasser-Gemisch gelang mit einer Ausbeute von 84 %. Der dadurch generierte sekundäre Alkohol **148** sollte nun durch schonende Oxidation zum entsprechenden Keton **56** oxidiert werden. In der Literatur wurden bereits ähnliche Oxidationen unter Verwendung von IBX<sup>[89]</sup> (2-Iodoxybenzoesäure) oder Dess-Martin-Periodinan<sup>[90]</sup> beschrieben. Alternativ könnte dieser Oxidationsschritt auch mittels Swern-Oxidation<sup>[91]</sup> (Oxalylchlorid, DMSO, Base) oder unter Einsatz von MnO<sub>2</sub><sup>[92]</sup> gelingen. Unter Verwendung von IBX nach Nicolaou *et al.*<sup>[89]</sup> und Dess-Martin-Periodinan nach Zhao *et al.*<sup>[90]</sup> konnte keine Umsetzung zu dem gewünschten Produkt **56** beobachtet werden. Bei diesen Versuchsansätzen konnte lediglich das Edukt **148** wieder

isoliert werden. Überraschenderweise kam es jedoch unter Einsatz von  $\text{MnO}_2$ <sup>[92]</sup> in Toluol ausschließlich durch zusätzliche Dehydrierung zu einer Bildung des Pyridoacridons **149** in einer Ausbeute von 60 % (Abb. 56). Neben dem Pyridoacridon **149** konnten keine weiteren Produkte isoliert werden.

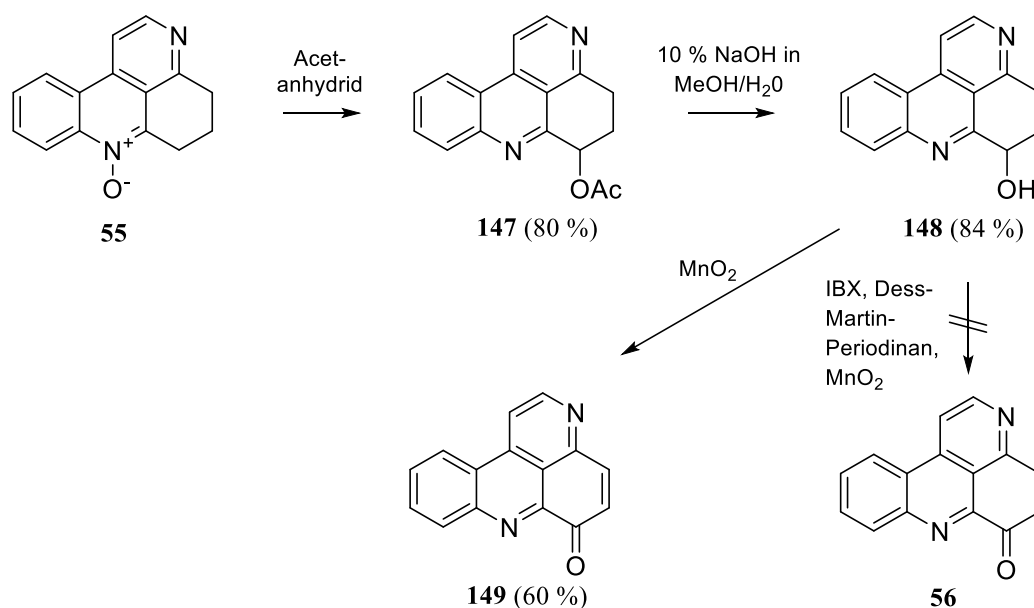


Abb. 56: Synthese des Pyridoacridons **149**.

Da auch ausgehend von dem Pyridoacridon **149** die Darstellung von Isoeilatin (**52**) möglich sein sollte, wurde infolgedessen von weiteren Bemühungen bezüglich einer selektiven Oxidation des Alkohols **148** zum Keton **56** abgesehen. Der Heptacyclus **52** sollte nun in einer modifizierten Strategie in Anlehnung an die von Bracher entwickelte Totalsynthese von Ascididemin (**6**)<sup>[35]</sup> über eine oxidative Aminierung des Pyridoacridons **149** mit 2-Aminoacetophenon (**21**), einer darauffolgenden säurekatalysierter Cyclisierung und einem abschließenden Anellierungsschritt dargestellt werden (Abb. 57). Die letzten beiden Syntheseschritte verlaufen analog zu der von Kubo beschriebenen Eilatin-Synthese<sup>[45]</sup>. In ähnlicher Weise sollte die Totalsynthese von Eilatin (**7**) ausgehend von dem strukturisomeren Pyridoacridon **4** ebenfalls möglich sein (Abb. 57).

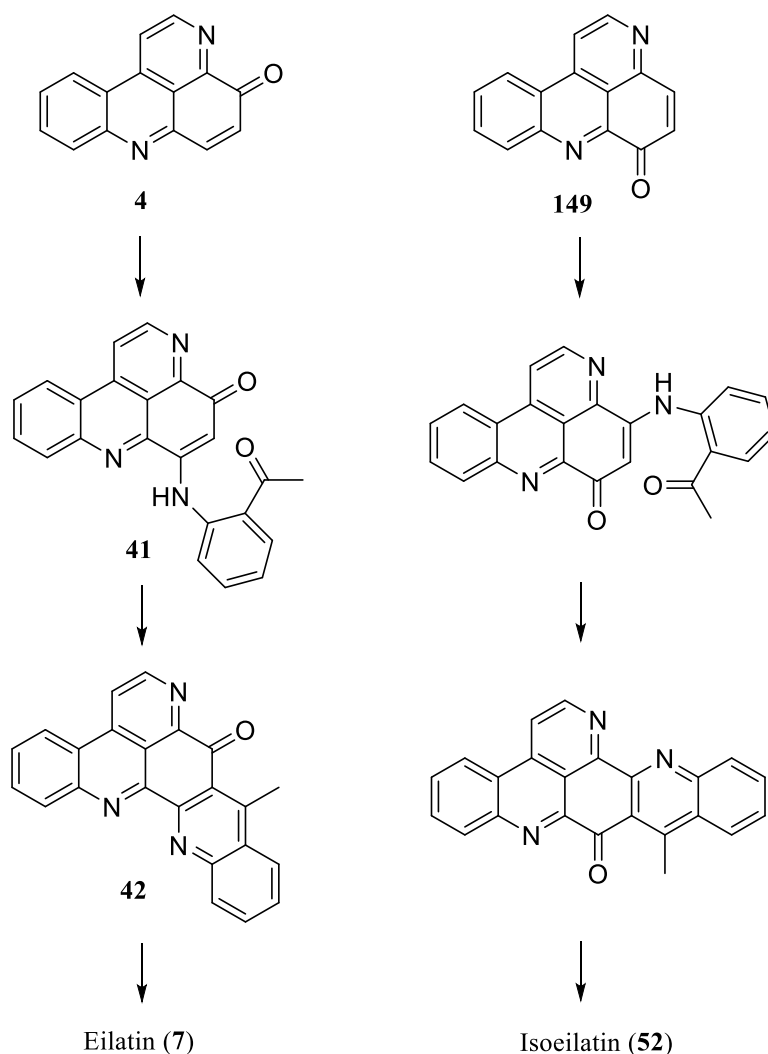


Abb. 57: Modifizierter Synthesepfad zur Darstellung von Eilatin (**7**) und Isoeilatin (**52**) ausgehend von den Pyridoacridonen **4** und **149**.

Für die Darstellung des Pyridoacridons **4** sollte erneut das Acridon **54** verwendet und im Eintopfverfahren zu dem tetracyclischen *N*-Oxid **151** umgesetzt werden (Abb. 58). Genauso wie vorher, mussten auch hier die Reaktionsbedingungen der Kondensationsreaktion von **54** mit DMF-DEA insofern optimiert werden, so dass diese regioselektiv nur an der aziden Methylgruppe an C-9 erfolgt. Die darauffolgende Anellierung von Ring D sollte durch Umsetzung des so generierten Enamins mit Hydroxylammoniumchlorid<sup>[58]</sup> erfolgen, so dass dadurch im Eintopfverfahren das *N*-Oxid **151** entsteht.

Im Folgenden wurde die Kondensationsreaktion von DMF-DEA mit **54** bei verschiedenen Temperaturen durchgeführt. Die Umsetzung des generierten Enamins mit Hydroxylammoniumchlorid (5 Äquivalente) in Eisessig fand in allen Fällen unter gleichen

Bedingungen statt (100 °C, 1 h). Analog zu den vorherigen Beobachtungen bei der Synthese des *N*-Oxids **55**, wurden auch hier unter schonenderen Bedingungen höhere Ausbeuten für das gewünschte Produkt **151** erzielt. Bei einer Kondensationstemperatur von 90 °C und nachfolgender Anellierung mit Hydroxylammoniumchlorid konnten neben Spuren des *N*-Oxids **151** (4 %) auch das tetracyclische Isoxazol **150** in 14 %iger Ausbeute isoliert werden. Unter diesen Reaktionsbedingungen fand also sowohl eine Kondensation an C-2, als auch an der Methylgruppe von **54** mit DMF-DEA statt (Abb. 58).

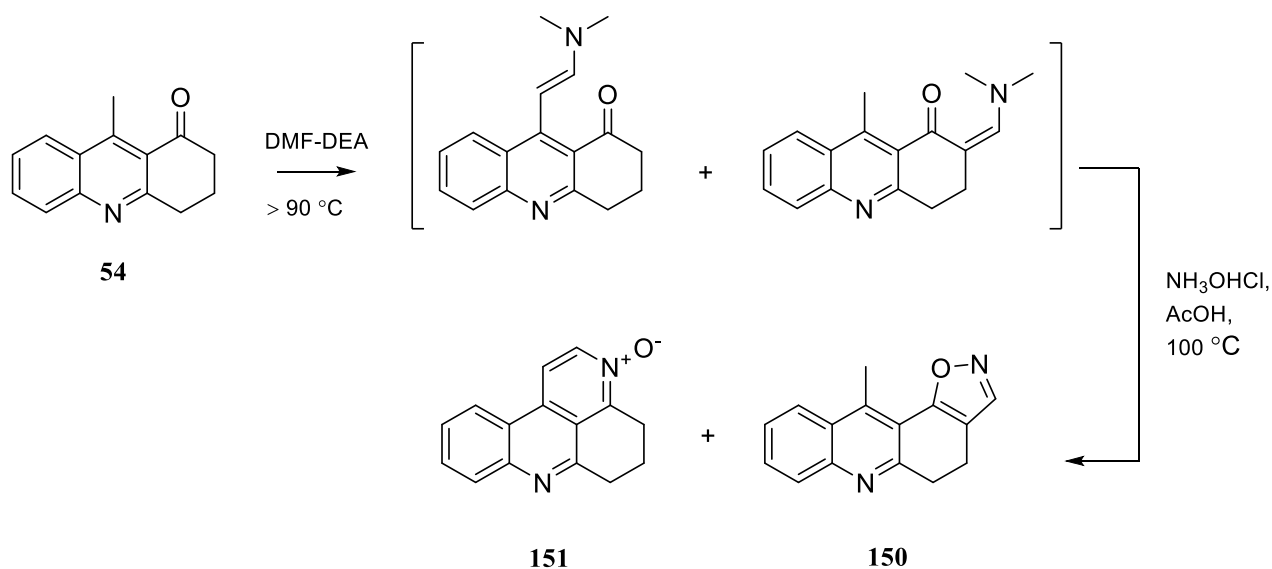
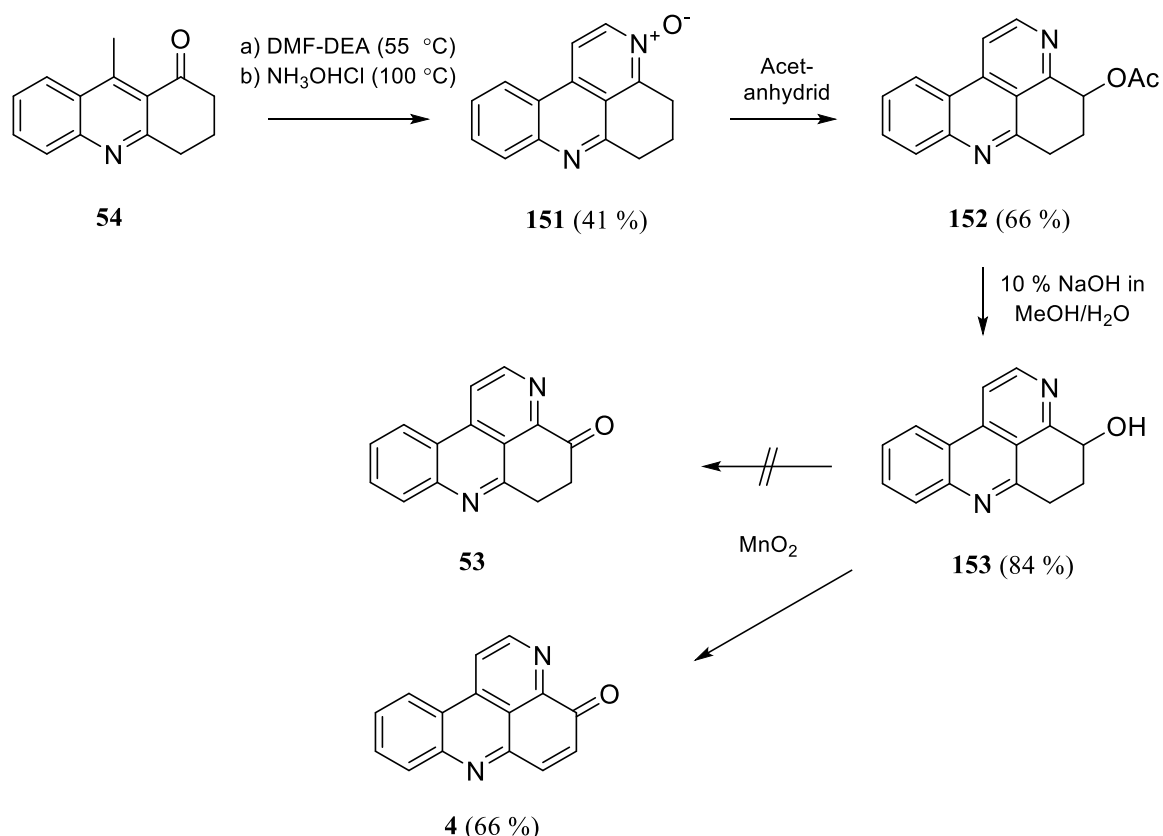


Abb. 58: Synthese des *N*-Oxids **151** und des Nebenprodukts **150** mittels DMF-DEA und Hydroxylammoniumchlorid aus **54**.

Durch schrittweises Absenken der Temperatur des Kondensationsschrittes gelang es schließlich die Ausbeute des *N*-Oxids **151** zu steigern. Die höchste Ausbeute (41 %) wurde auch hier bei einer Temperatur von 55 °C erzielt (Abb. 59). Unter diesen Bedingungen konnte keine Bildung des Nebenprodukts **150** beobachtet werden. Abermals führten Reaktionstemperaturen unterhalb von 55 °C zu einer signifikanten Abnahme der Ausbeute von **151**.

In Analogie zu der Synthese von **149** konnte dann das tetracyclische *N*-Oxid **151** mittels Boekelheide-Unlagerung mit einer Ausbeute von 66 % in die Acetoxy-Verbindung **152** überführt werden. Die darauffolgende alkalische Hydrolyse (10 % NaOH in  $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ) lieferte schließlich den sekundären Alkohol **153** in einer Ausbeute von 84 %. Wie erhofft, gelang im darauffolgenden Schritt unter Verwendung von  $\text{MnO}_2$  die Oxidation des sekundären Alkohols **153** zu dem Pyridoacridon **4** mit einer Ausbeute von 66 % (Abb. 66).

Abb. 59: Synthese des Pyridoacridons **4**.

Nach einer Vorschrift von Bouffier *et al.*<sup>[93]</sup> wurde im Anschluss daran die regioselective oxidative Aminierung der Pyridoacridone **4** und **149** mit 2-Aminoacetophenon (**21**) durchgeführt. Mittels CeCl<sub>3</sub>-Katalyse konnten somit die Verbindungen **41** und **154** in Ausbeuten von 74 und 68 % dargestellt werden. Die nachfolgende säurekatalysierte Cyclisierung (10 % H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Eisessig) von **41** und **154** zu den Hexacyclen **42** und **155** gelang in sehr guten Ausbeuten von 96 und 91 %. Die abschließenden Anellierung mittels DMF-DEA und Ammoniumchlorid lieferte schließlich Eilatin (**7**) in 65 %iger und Isoeilatin (**52**) in 61 %iger Ausbeute. Ausgehend von dem Acridon **54** konnten somit das heptacyclische Alkaloid Eilatin (**7**) und dessen synthetisches Isomer Isoeilatin (**52**) mit einer Gesamtausbeute von 6.9 bzw. 5.1 % dargestellt werden (Abb. 60).

Die hier beschriebenen Totalsynthesen der Heptacyclen **7** und **52** stellen somit die bis dato ergiebigsten Zugänge zu diesen Alkaloiden dar. Die Synthesen zeichnen sich vor allem durch



den Einsatz einfacher Edukte aus. In beiden Zugängen wurden jeweils einmal 1,3-Cyclohexandion (**145**) und zweimal 2-Aminoacetophenon (**21**) verwendet. Darüber hinaus eröffnen diese neuen synthetischen Zugänge auch die Option auf die Einführung weiterer Substituenten. So ließen sich zum Beispiel unter Verwendung von ringsubstituierten Aminoacetophenonen zusätzliche Funktionen an den beiden carbocyclischen Ringen der Alkaloide **7** und **52** einführen.

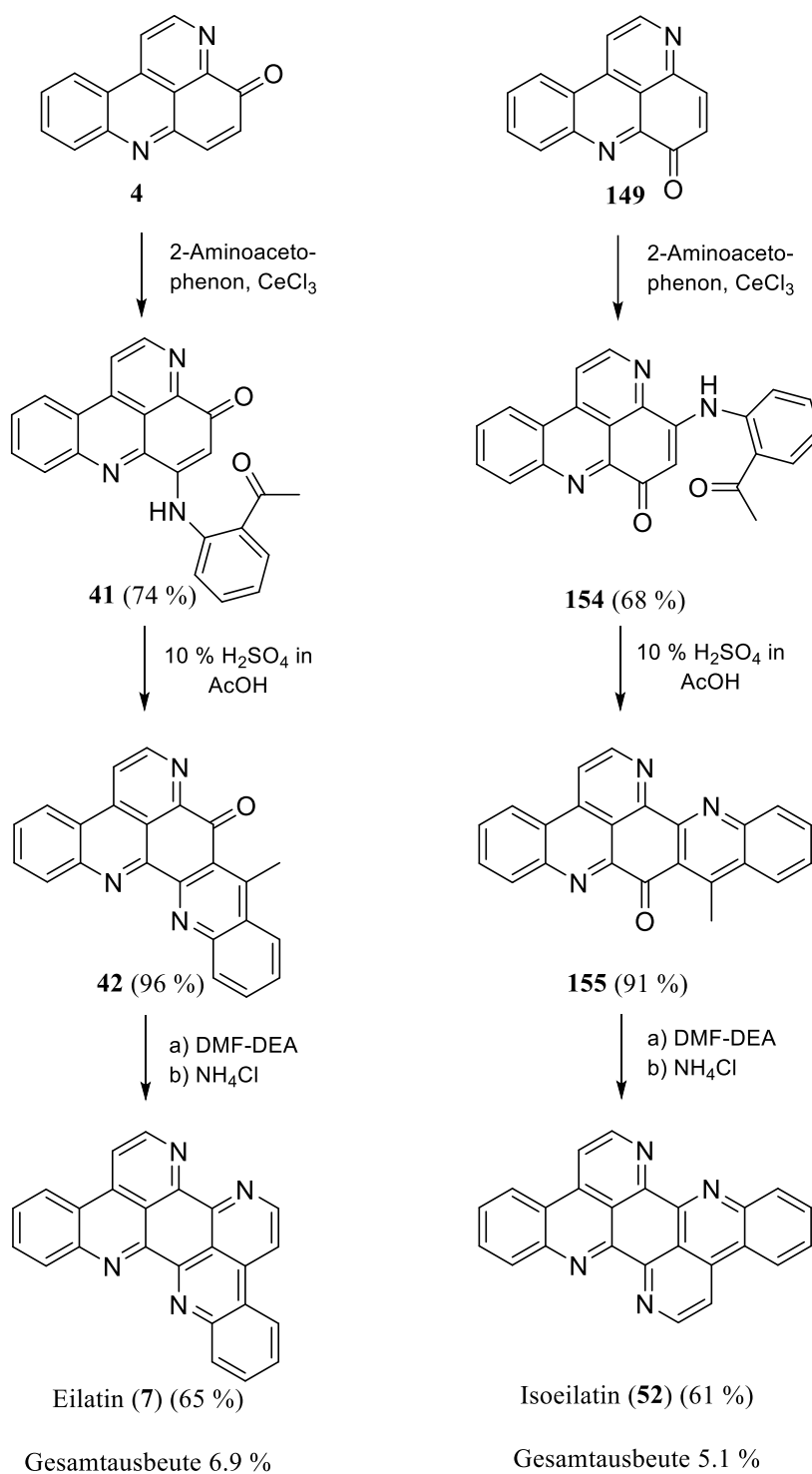


Abb. 60: Synthese von Eilatin (**7**) und Isoeilatin (**52**) ausgehend von den Pyridoacridonen **4** und **149**.

## 4 Biologische Prüfung

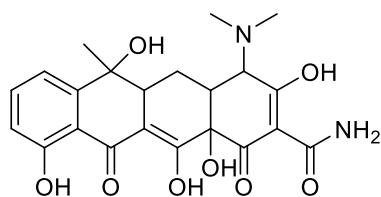
### 4.1 Agar-Diffusionstest

In einem Agar-Diffusionstest wurden sämtliche in dieser Arbeit dargestellten Verbindungen auf antimykotische und antibakterielle Aktivität getestet. Verbindungen, welche über antimikrobielle Eigenschaften verfügen, inhibieren oder hemmen dabei das Wachstum der verschiedenen Modellkeime auf Agar-haltigem Nährboden. Es wurde jeweils der Durchmesser der daraus resultierenden Hemmhöfe gemessen und dokumentiert. Da jedoch die Diffusion auf dem verwendeten wasserhaltigen Nähragar eine entscheidende Rolle bei der Durchführung des Tests spielt, können aus den gemessenen Hemmhofdurchmessern nur begrenzt quantitative Aussagen abgeleitet werden. Für eine weitere und genauere Bestimmung der antimikrobiellen Aktivität müssten die im Agar-Diffusionstest positiv getesteten Verbindungen einer genaueren Untersuchung unterzogen werden.

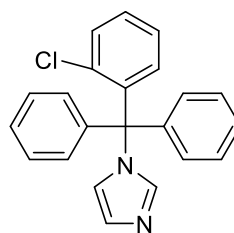
Als Modellkeime wurden folgende Mikroorganismen verwendet:

<i>Escherichia coli</i>	DSMZ-Nr. 426	gramnegatives Bakterium
<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	DSMZ-Nr. 8361	gramnegatives Bakterium
<i>Staphylococcus equorum</i>	DSMZ-Nr. 20675	grampositives Bakterium
<i>Streptococcus entericus</i>	DSMZ-Nr. 14446	grampositives Bakterium
<i>Yarrowia lipolytica</i>	DSMZ-Nr. 1345	Hefe
<i>Candida glabrata</i>	DSMZ-Nr. 11226	Hefe
<i>Hyphopichia burtonii</i>	DSMZ-Nr. 70663	Dermatophyt
<i>Aspergillus niger</i>	DSMZ-Nr. 1988	Schimmelpilz

Als Referenzsubstanzen wurden das Antimykotikum Clotrimazol (**157**) und das Antibiotikum Tetracyclinhydrochlorid (**156**) verwendet. Die praktische Durchführung des Agar-Diffusionstest ist im experimentellen Teil dieser Arbeit ausführlich beschrieben.



Tetracyclin·HCl (156)



Clotrimazol (157)

#### 4.1.1 Testergebnisse

In der nachfolgenden Tabelle (Abb. 61) sind alle ermittelten Hemmhofdurchmesser der getesteten Substanzen zusammengefasst. Die Angabe der Durchmesser erfolgt in Millimeter (mm) als totaler Hemmhof (TH) oder Wachstumshemmung (WH). Sofern keine antimikrobielle Aktivität gegen einen bestimmten Modellkeim ermittelt werden konnte, ist dies durch einen Strich (--) gekennzeichnet. Wurde eine Substanz an einem Keim nicht getestet, wird dies in der Tabelle mit „n.g.“ (n. g. = nicht getestet) angegeben. Einige Verbindungen wurden aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit in dem verwendeten Lösungsmittel als Suspension aufgetragen. Diese Verbindungen sind in der Tabelle mit „\*“ gekennzeichnet.

Substanz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
<b>Referenzsubstanzen</b>								
Tetracyclin-HCl	32 TH	27 TH	40 TH	27 TH	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.
Clotrimazol	n. g.	n. g.	n. g.	n. g.	25 TH	22 TH	20 TH	30 TH

Substanz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
70	--	--	--	--	--	--	--	--
71	--	--	--	--	--	--	--	--
72	--	--	--	--	--	--	--	--
73	--	--	--	--	--	--	--	--
74	--	--	--	--	--	--	--	--
75	--	--	--	--	--	--	--	--
76	--	--	--	--	--	--	--	--
77	--	--	--	--	--	--	--	--
78	--	--	--	--	--	--	--	--
79	--	--	--	--	--	--	--	--
80	--	--	--	--	--	--	--	--
82	--	--	20 TH	15 TH	10 WH	12 TH	23 TH	12 TH
12*	--	--	20 TH	8 TH	--	20 WH	--	22 WH
53*	--	--	16 TH	12 TH	15 WH	18 WH	--	25 TH
84*	--	--	15 TH	--	--	--	--	15 WH
87*	--	--	--	--	--	--	--	--
88*	--	--	12 TH	10 TH	10 WH	8 WH	--	15 TH
91	--	--	--	--	--	--	--	--
93	--	--	--	--	--	--	--	--
96	--	--	--	--	15 WH	14 WH	--	--

Substanz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
97	--	--	--	--	--	--	--	--
98	--	--	14 TH	--	--	--	--	--
105	--	--	--	--	--	--	--	--
106	--	--	--	--	--	--	--	--
107	--	--	--	--	--	--	--	--
108	--	--	--	--	--	--	--	--
113	--	--	--	--	--	--	--	--
114	--	--	--	--	--	--	--	--
119	--	--	--	--	--	--	--	--
120	--	--	--	--	--	--	--	--
121	--	--	--	--	--	--	--	--
122*	--	--	--	--	--	--	--	--
123*	--	--	--	--	10 WH	--	--	--
124*	--	--	--	--	--	--	--	10 WH
125*	--	--	--	--	10 WH	12 WH	--	15 WH
126*	--	--	--	--	--	--	--	--
14	--	--	18 TH	20 TH	25 TH	25 TH	30 TH	26 TH
128*	--	--	15 TH	15 TH	--	--	--	10 WH
133	--	--	--	--	--	--	--	--
134	--	--	--	--	--	--	--	--

Substanz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
137	--	--	--	--	--	--	--	--
138	--	--	--	--	--	--	--	--
139	--	--	--	--	--	--	--	--
140	--	--	--	--	--	--	--	--
141	--	--	--	--	--	--	--	--
142	--	--	--	--	--	--	--	--
144	--	--	--	--	--	--	--	--
146	--	--	--	--	--	--	--	--
55	--	--	--	--	--	--	--	--
147	--	--	--	--	--	--	--	--
148	--	--	--	--	10 WH	--	--	--
149	--	--	12 TH	10 TH	10 TH	10 TH	--	10 TH
154	--	--	--	--	--	--	--	--
155*	--	--	--	--	--	--	--	--
52*	--	--	--	--	--	--	--	--
150	--	--	--	--	8 WH	--	--	--
151	--	--	--	--	--	--	--	--
152	--	--	--	--	--	--	--	--
153	--	--	--	--	--	--	--	--
4*	--	--	--	--	--	--	--	--

Substanz	<i>Escherichia coli</i>	<i>Pseudomonas antimicrobia</i>	<i>Staphylococcus equorum</i>	<i>Streptococcus entericus</i>	<i>Yarrowia lipolytica</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Aspergillus niger</i>	<i>Hyphopichia burtonii</i>
<b>41</b>	--	--	--	--	--	--	--	--
<b>42*</b>	--	--	--	--	--	--	--	--
<b>7*</b>	--	--	10 WH	10 WH	--	--	--	--

Abb. 61: Ergebnisse des Agar-Diffusionstests.

#### 4.1.2 Diskussion der Testergebnisse

Wie aus Abbildung 61 hervorgeht, verfügen die im Agar-Diffusionstest getesteten Verbindungen entweder über keine oder nur eine mäßige antimikrobielle Aktivität gegenüber den verwendeten Testkeimen. Keine der getesteten Substanzen war stärker antimykotisch oder antibakteriell aktiv als die eingesetzten Referenzsubstanzen.

Neben dem 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **82** und dem Azaoxoaporphins Sampangin (**14**) zeigten lediglich die Ring A-Analoga von Ascididemin **12**, **53**, **84**, **88**, **125** und **128** und das Pyridoacridon **149** einen mäßigen antimikrobiellen Effekt. Da jedoch die Ring A-Analoga von Ascididemin (**6**) aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit als Suspension aufgetragen werden mussten, besitzen die dadurch generierten Ergebnisse nur begrenzte Aussagekraft.

Unter den getesteten Verbindungen zeigte das tetracyclische Alkaloid **14** die stärkste antimikrobielle Aktivität. Diese Beobachtung steht in Einklang mit den von Marshall und Barrows<sup>[17]</sup> veröffentlichten Ergebnissen, welche im Rahmen einer Studie für Sampangin (**14**) ebenfalls ein breites antimikrobielles und antiparasitäres Wirkspektrum konstatierten konnten.



## 4.2 MTT-Test

Die zytotoxische Aktivität der dargestellten Verbindungen wurde mit Hilfe des Standard-MTT-Tests nach Mosmann<sup>[94]</sup> bestimmt. Dieser Tests beruht auf der Umsetzung eines wasserlöslichen, blassgelb gefärbten Tetrazoliumsalzes, 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid (MTT, **158**), zu einem wasserunlöslichen, tiefblau gefärbten Formazan **159** (Abb. 62).

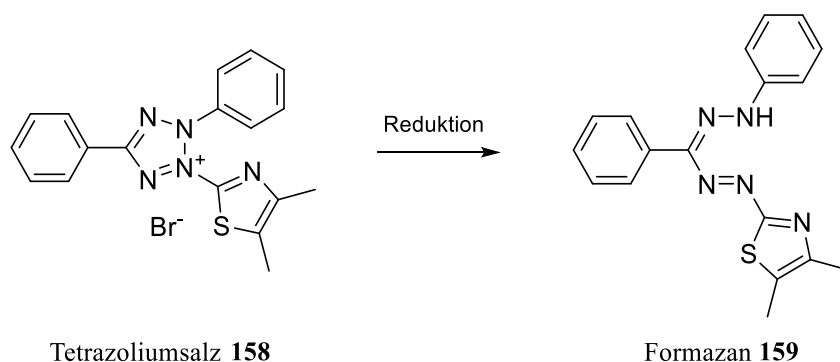


Abb. 62: Reduktion des gelben MTT-Salzes **158** zum blauen Formazan **159**.

Die Reduktion erfolgt nur in lebenden, metabolisch aktiven Zellen durch Enzyme des Endoplasmatischen Retikulums, wobei NADH/H<sup>+</sup> bzw. NADPH/H<sup>+</sup> hierbei als Reduktionsäquivalente dienen. Entgegen bisheriger Annahmen konnte anhand von neueren Untersuchungen belegt werden, dass Succinat bzw. Succinat-Dehydrogenase nur eine untergeordnete Rolle bei der Reduktion des Tetrazoliumsalzes spielen<sup>[94]</sup>. Die Zellviabilität kann mittels einer photometrischen Messung des durch die Zellen gebildeten blauen Formazans bestimmt werden. Der MTT-Test wurde an humanen Leukämiezellen der Zelllinie HL-60 durchgeführt, wobei Cisplatin und Triton<sup>®</sup> X-100 als Positivkontrollen verwendet wurden. Die angegebenen IC<sub>50</sub>-Werte sind jedoch nur ein Maß für die zytotoxische Aktivität der Verbindungen. Über den zugrunde liegenden Wirkmechanismus oder über die Art des Zelltodes, welcher apoptotischer oder nekrotischer Natur sein kann, können jedoch keine konkreten Aussagen gemacht werden. Die praktische Durchführung wird im Experimentellen Teil dieser Arbeit beschrieben<sup>[52]</sup>.

### 4.2.1 Testergebnisse

In der nachfolgenden Tabelle (Abb. 63) sind alle im MTT-Test ermittelten  $IC_{50}$ -Werte der getesteten Substanzen zusammengefasst. Einige Verbindungen wurden aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit in dem verwendeten Lösungsmittel als Suspension aufgetragen. Diese Verbindungen sind in der Tabelle mit „\*“ gekennzeichnet.

Substanz	$IC_{50}$ [ $\mu$ M]
<b>70</b>	> 50
<b>71</b>	> 50
<b>72</b>	19.9
<b>73</b>	> 50
<b>74</b>	17.8
<b>75</b>	19.5
<b>76</b>	> 50
<b>77</b>	> 50
<b>78</b>	> 50
<b>79</b>	> 50
<b>80</b>	> 50
<b>82</b>	3.9
<b>12*</b>	16
<b>53*</b>	4.5
<b>84*</b>	> 50
<b>87*</b>	> 50

Substanz	$IC_{50}$ [ $\mu$ M]
<b>96</b>	> 50
<b>97</b>	> 50
<b>98</b>	> 50
<b>105</b>	> 50
<b>106</b>	36.3
<b>107</b>	> 50
<b>108</b>	17.8
<b>113</b>	> 50
<b>114</b>	27.1
<b>119</b>	14.0
<b>120</b>	42.6
<b>121</b>	> 50
<b>122*</b>	> 50
<b>123*</b>	> 50
<b>124*</b>	0.04
<b>125*</b>	4.4

Substanz	$IC_{50}$ [ $\mu$ M]
<b>133</b>	> 50
<b>134</b>	> 50
<b>137</b>	> 50
<b>138</b>	> 50
<b>139</b>	> 50
<b>140</b>	> 50
<b>141</b>	30.7
<b>142</b>	> 50
<b>144</b>	> 50
<b>146</b>	> 50
<b>55</b>	> 50
<b>147</b>	> 50
<b>148</b>	> 50
<b>149</b>	10.5
<b>150</b>	> 50
<b>154*</b>	> 50

Substanz	IC <sub>50</sub> [μM]	Substanz	IC <sub>50</sub> [μM]	Substanz	IC <sub>50</sub> [μM]
<b>88*</b>	6.7	<b>126*</b>	2.3	<b>155*</b>	> 50
<b>91</b>	> 50	<b>14</b>	14.5	<b>52*</b>	> 50
<b>93</b>	> 50	<b>128*</b>	35.5	<b>151</b>	> 50
<b>152</b>	> 50	<b>41</b>	> 50	<b>4*</b>	3.5
<b>153</b>	> 50	<b>42*</b>	> 50	<b>7*</b>	1.9

Abb. 63: Ermittelte IC<sub>50</sub>-Werte im MTT-Test.

#### 4.2.2 Diskussion der Testergebnisse

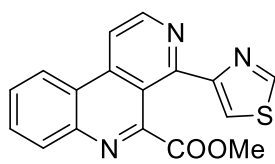
Im Allgemeinen wird der MTT-Test durchgeführt, um potenziell zytotoxische Substanzen als solche zu identifizieren. Als Faustregel kann in diesem Testsystem ein IC<sub>50</sub>-Wert von  $\leq 5 \mu\text{M}$  als interessant angesehen werden, was in etwa der Aktivität von Cisplatin im MTT-Test entspricht. Diese Werte können je nach Zelllinie jedoch großen Schwankungen unterliegen.

Alle getesteten Verbindungen aus der Gruppe der 4- oder 5-monosubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridine zeigten keine oder nur mäßige zytotoxische Aktivität gegenüber der eingesetzten Zelllinie. Aus der Gruppe der 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridine verfügt lediglich Verbindung **82** mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von  $3.9 \mu\text{M}$  über einen starken zytotoxischen Effekt.

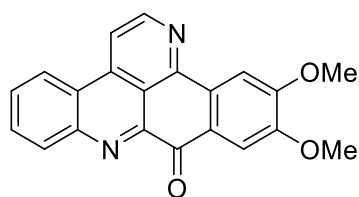
Entsprechend den Ergebnissen vorangehender Studien<sup>[17]</sup> zeigten die meisten der getesteten Ring A-Analoga von Ascididemin (**6**) eine starke Zytotoxizität. Unter diesen Alkaloid-Analoga besitzt der Pentacyclus **124** mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von  $0.04 \mu\text{M}$  die mit Abstand stärkste Zytotoxizität. Darüber hinaus verfügen die Thiophen-haltigen Pyrido[2,3,4-*kl*]acridine **53** und **88** mit IC<sub>50</sub>-Werten von  $4.5$  und  $6.7 \mu\text{M}$ , sowie die beiden Strukturisomere von Ascididemin **125** und **126** mit IC<sub>50</sub>-Werten von  $4.4$  und  $2.3 \mu\text{M}$  über starke zytotoxische Eigenschaften. Neben den genannten Pyridoacridinen vom [2,3,4-*kl*]-Typ erwiesen sich auch das Pyridoacridon **4** sowie das heptacyclische Eilatin (**7**) mit IC<sub>50</sub>-Werten von  $3.5$  und  $1.9 \mu\text{M}$  als

zytotoxisch aktiv. Die zytotoxischen Eigenschaften dieser polycyclischen, planaren Verbindungen sind vermutlich auf deren Fähigkeit zur DNA-Interkalation zurückzuführen.

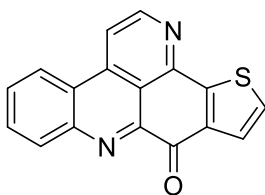
Da alle bisher genannten, zytotoxisch aktiven Verbindungen jedoch aufgrund ihrer schlechten Löslichkeit in DMSO in Form von Suspensionen eingesetzt werden mussten, besitzen die dadurch generierten Ergebnisse nur begrenzte Aussagekraft. Demnach könnten die „eigentlichen“  $IC_{50}$ -Werte (unter Annahme einer vollständigen Löslichkeit im eingesetzten Lösungsmittel) noch weit unter den hierbei ermittelten Werten liegen.



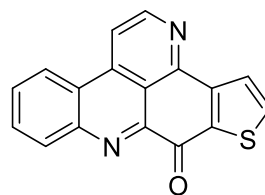
82



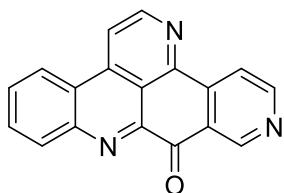
124



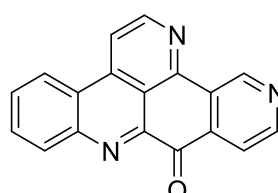
53



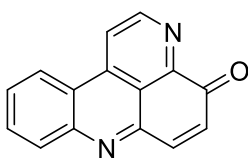
88



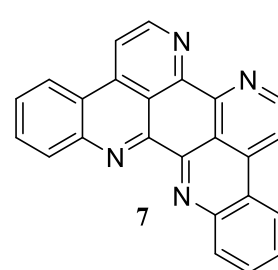
125



126



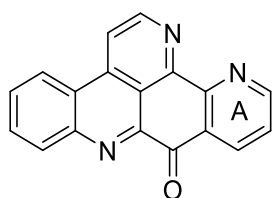
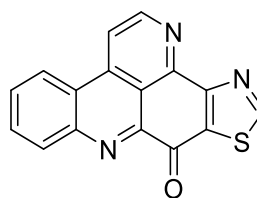
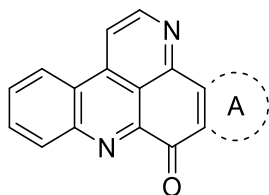
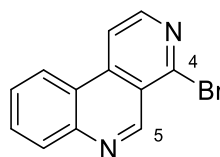
4



7

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war die Entwicklung alternativer Syntheserouten für die Darstellung verschiedener Pyridoacridin-Alkaloide und deren Analoga vom [2,3,4-*kl*]-Typ. Der bekannteste Vertreter dieser Alkaloidklasse ist das pentacyclische Ascididemin (**6**). Aufgrund ihrer vielfältigen biologischen Aktivitäten stehen Vertreter dieser Naturstoffklasse schon seit vielen Jahren im Fokus des Interesses medizinisch-chemischer Arbeitsgruppen. Hinsichtlich der Aufklärung von Struktur-Aktivitäts-Beziehungen und einer Optimierung der biologischen Effekte sind Ring A-Analoga von **6** von besonderem Interesse. Da die bis dato publizierten Syntheserouten zur Darstellung von Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen nur sehr begrenzt für eine Variation von Ring A geeignet sind, sollten im Rahmen dieser Arbeit alternative Syntheserouten entwickelt werden, die dieses Vorhaben ermöglichen. Ausgehend von dem zentralen und leicht zugänglichen Baustein 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**) sollten dabei zunächst verschiedene 4-mono-, 5-mono- und 4,5-disubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Bausteine entwickelt werden, aus denen dann in einer oder mehreren Folgereaktionen verschiedene polycyclische Pyrido[2,3,4-*kl*]acridine mit hoher Variabilität in Ring A dargestellt werden sollten.

Ascididemin (**6**)Kuanoniamin A (**9**)Ring A Analoga von **6****50**

Die erste Syntheseroute zur Darstellung verschiedener Ring A-Analoga von **6** basiert auf den Ergebnissen der Dissertation von Raeder<sup>[51]</sup> und meiner eigenen Masterarbeit<sup>[52]</sup> und stellt eine Fortführung dieser Arbeiten dar. Die dort schon etablierte Methode<sup>[51, 52]</sup> sollte vor allem hinsichtlich höherer Ausbeuten und einer breiteren Variabilität von Ring A der darzustellenden Pyrido[2,3,4-*kl*]acridine optimiert werden.

Ausgehend von dem zentralen Baustein 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**) gelang zunächst die regioselektive Einführung einer Methoxycarbonylgruppe mittels Minisci-Reaktion an C-5 unter Verwendung von Methylpyruvat als Radikalpräkursor unter „Fenton-Bedingungen“. Da hierbei das gewünschte Produkt **70** im Gemisch mit dessen 5,6-Dihydroderivat entstand, wurde das Rohprodukt mit MnO<sub>2</sub> nachbehandelt. Der Baustein **70** wurde so mit einer Ausbeute von 93 % erhalten. Diese Ausbeute liegt weit über der des entsprechenden Ethylesters (28 %) aus den Vorarbeiten<sup>[51, 52]</sup>.

Unter Verwendung verschiedener Boronsäuren und Stannanverbindungen wurde dann mit Hilfe von Suzuki- und Stille-Kreuzkupplungen im darauffolgenden Schritt die Position 4 von **70** mit einer Vielzahl verschiedener (Hetero-)Aromaten funktionalisiert. Die dadurch generierten 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridine **71-80** und **82** sollten im Anschluss daran mit Hilfe einer Trifluormethansulfonsäure-katalysierten Cyclisierungsreaktion zu den entsprechenden Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen **9**, **12**, **53**, **83-88**, **90** und **92** umgesetzt werden. Wie in den vorangehenden Arbeiten mit den entsprechenden Ethylestern<sup>[51, 52]</sup>, gelang der Ringschluss zu den gewünschten Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen abermals nur an den elektronenreichen Aromaten **12**, **53**, **83**, **84**, **87** und **88**, dies jedoch in deutlich verbesserten Ausbeuten zwischen 63 und 92 % (Abb. 64).

Erneut verhinderten sowohl schwach (Cl, Br) als auch stark (Acetyl) elektronenziehende Substituenten die Cyclisierung zu den entsprechenden Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen. Darüber hinaus konnte die Verbindung **82** unter diesen Reaktionsbedingungen nicht zu dem pentacyclischen Alkaloid Kuanoniamin A (**9**) umgesetzt werden.

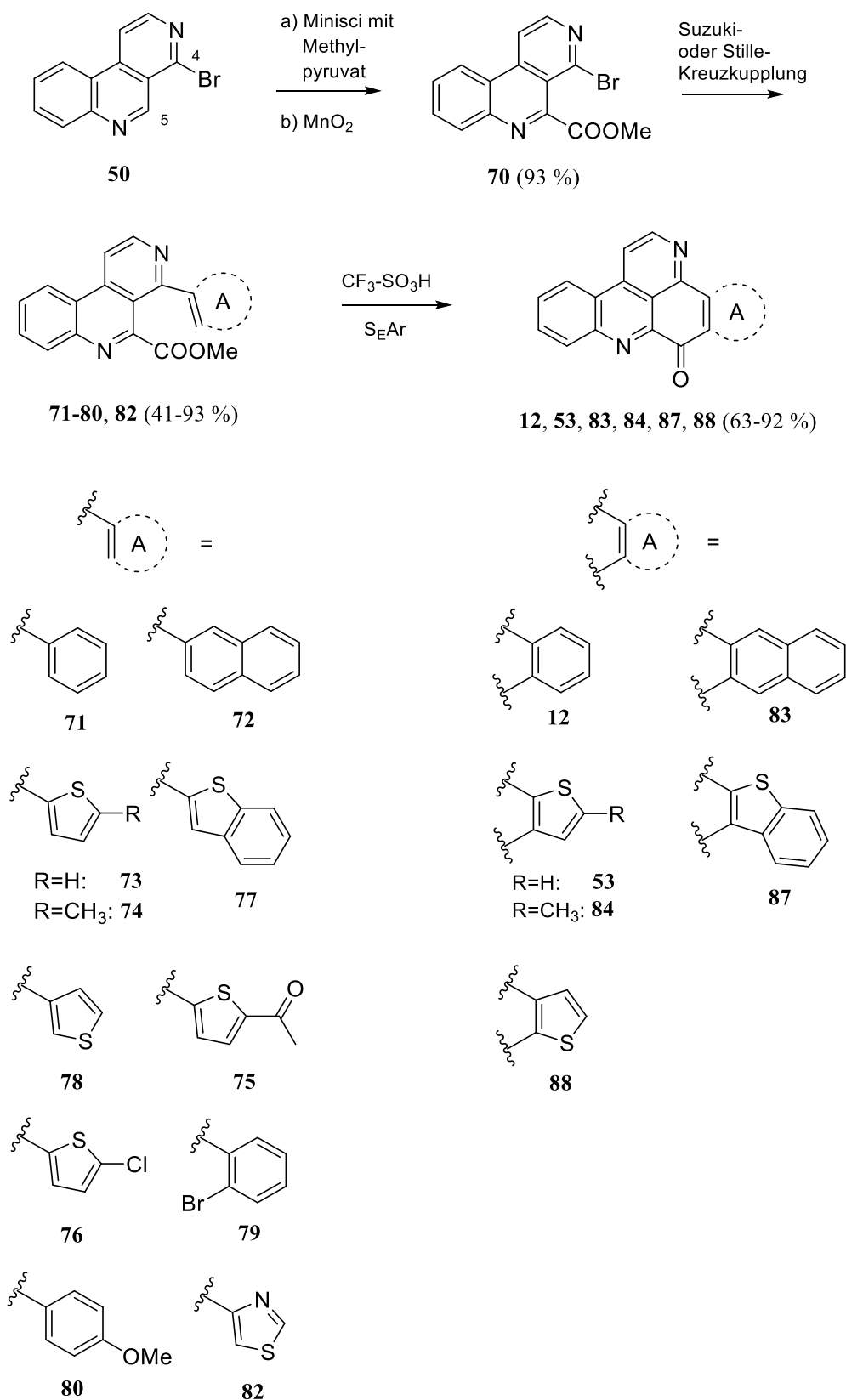


Abb. 64: Überblick über den entwickelten CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H-katalysierten Syntheseweg zu verschiedenen Pyridoacridinen.

Da die beabsichtigte Friedel-Crafts-ähnliche Cyclisierungsreaktion des Thiazols **82** zu dem entsprechenden Alkaloid (vermutlich aufgrund der zu geringen Nukleophilie des Thiazolrings) nicht gelang, wurde im Folgenden ein elektronenschiebender Methyl-Substituent an C-2 des Thiazolrings eingeführt. Hierfür wurde das  $\alpha$ -Bromketon **96**, welches sich leicht durch Umsetzung des entsprechenden Ethoxyvinylethers mit NBS darstellen lässt, mit Thioacetamid kondensiert. Das dadurch generierte 4-substituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **97** wurde dann mit Hilfe der oben beschriebenen Minisci-Reaktion mit Methylpyruvat als Radikalpräkursor regioselektiv an Position 5 mit einer Methoxycarbonylgruppe funktionalisiert. Leider konnte auch das dadurch generierte 4,5-disubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **98**, trotz dessen elektronenschiebenden Methylsubstituenten, nicht mit CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H zu dem Kuanoniamin A-Analogon **99** umgesetzt werden (Abb. 65).

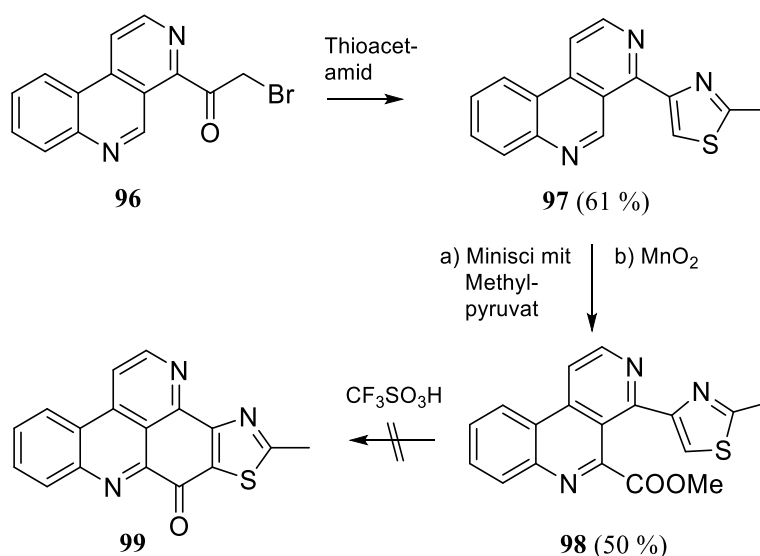


Abb. 65: Versuch zur Synthese des Methylanalogons **99** von Kuanoniamin A (**9**).

Mit der Darstellung der polycyclischen Pyrido[2,3,4-*kl*]acridine **12**, **53**, **83**, **84**, **87** und **88** konnten also sechs verschiedene Ring A-Analoga von Ascididemin (**6**) generiert und somit schon eine erste Substanzbibliothek von Ring A-Analoga des Alkaloids **6** bereitgestellt werden.



Da die oben beschriebene intramolekulare Friedel-Crafts-ähnliche Cyclisierungsreaktion lediglich an elektronenreichen Substituenten an Position 4 des Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Grundgerüsts durchgeführt werden konnte, sollte ein weiterer Zugang zu Pyridoacridin-Alkaloiden vom [2,3,4-*kl*]-Typ erschlossen werden, welcher auch die Einführung elektronenarmer Ring A-Äquivalente ermöglicht. Hierfür wurden zunächst an Position 4 von 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**) mittels Suzuki- oder Negishi-Kreuzkupplung verschiedene (Hetero)-Aromaten mit *ortho*-ständigen Esterfunktionen eingeführt. Die dadurch generierten, an C-4 monosubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridine **105-108**, **113**, **114** und **119** sollten dann durch einen nachfolgenden intramolekularen Cyclisierungsschritt zu den entsprechenden Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen umgesetzt werden. Da eine säurekatalysierte S<sub>E</sub>Ar-Reaktion am Pyridinring (Ring C) nicht durchführbar erschien, ist die vorher beschriebene CF<sub>3</sub>SO<sub>3</sub>H-katalysierte Cyclisierungsmethode für dieses Vorhaben nicht geeignet. Zielführend war in diesem Zusammenhang schließlich der Einsatz der sterisch gehinderten Metallamidbase TMPMgCl·LiCl (**100**). Mittels direkter Ringmetallierung („remote metalation“) durch **100** an C-5 des Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-Grundgerüsts der Biaryle konnten dann in Folge einer intramolekularen Abfangreaktion (intramolekulares „Trapping“) die verschiedenen Pyrido[2,3,4-*kl*]acridine **12** und **122-126** in Ausbeuten zwischen 27 und 39 % dargestellt werden. Hierfür war jeweils der Einsatz von 2.2 Äquivalenten der TMP-Base **100** erforderlich. Das an C-4 monosubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **119** konnte unter diesen Bedingungen nicht zu dem entsprechenden Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin umgesetzt werden. Anhand von D<sub>2</sub>O-Quenching-Experimenten<sup>[73]</sup> konnte gezeigt werden, dass die erforderliche Verwendung von mindestens 2 Äquivalenten TMPMgCl·LiCl (**100**) vermutlich auf eine Präkomplexierung des ersten Äquivalents mit dem jeweiligen Biaryl zurückzuführen ist (Abb. 66).

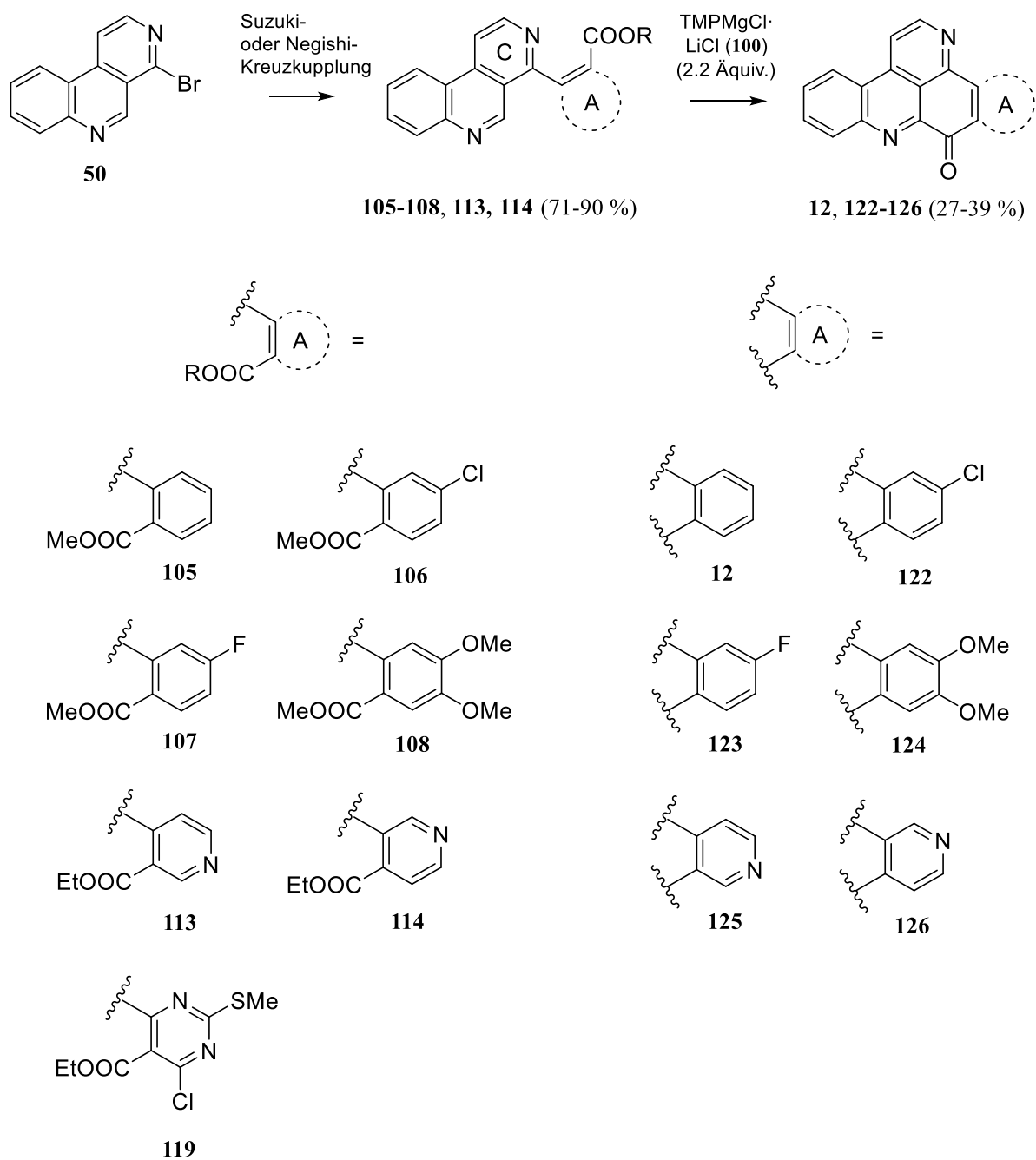


Abb. 66: Synthese der Pyrido[2,3,4-*k*]acridine **12** und **122-126** mittels Metallierung durch TMPMgCl·LiCl (**100**) und nachfolgendes intramolekulares „Trapping“ durch die der *ortho*-ständige Esterfunktion.

Nach gleichem Muster konnten darüber hinaus auch noch zwei Azaoxoaporphine vom Sampangin-Typ dargestellt werden. Hierbei wurde zunächst die Position 1 von 1-Brom-2,7-naphthyridin (**51**) mit verschiedenen Resten mit *ortho*-ständiger Esterfunktionen mittels Suzuki-Kreuzkupplung funktionalisiert. Die dadurch generierten Biaryle **120** und **121** konnten im Anschluss erneut unter Verwendung von 2.2 Äquivalenten  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) zu dem Alkaloid Sampangin **14** und dem Analogon **128** umgesetzt werden (Abb. 67).

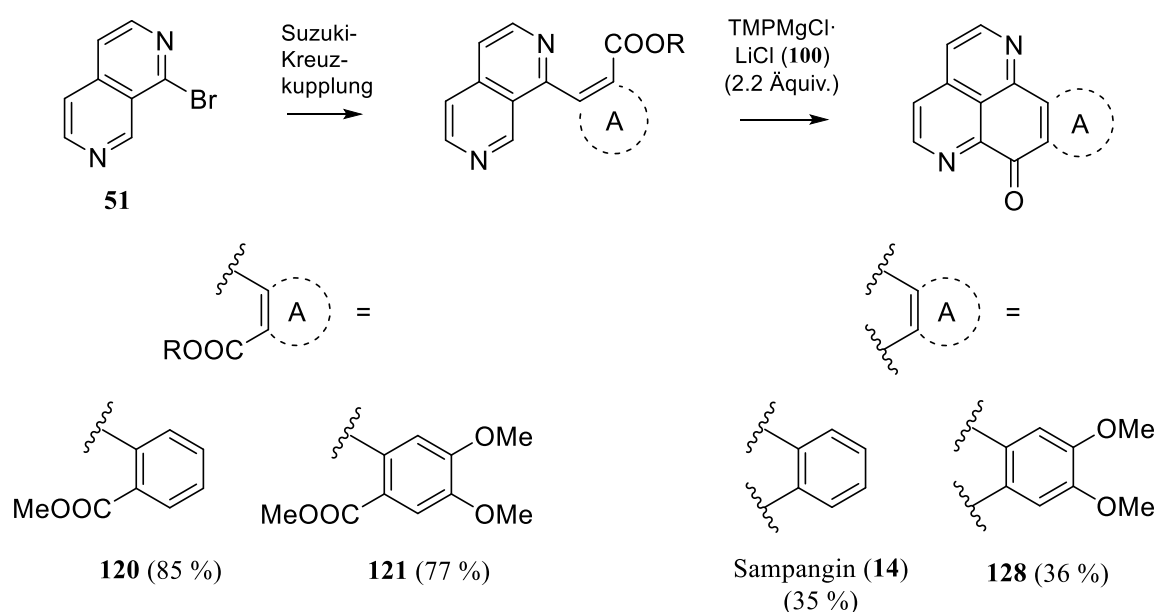
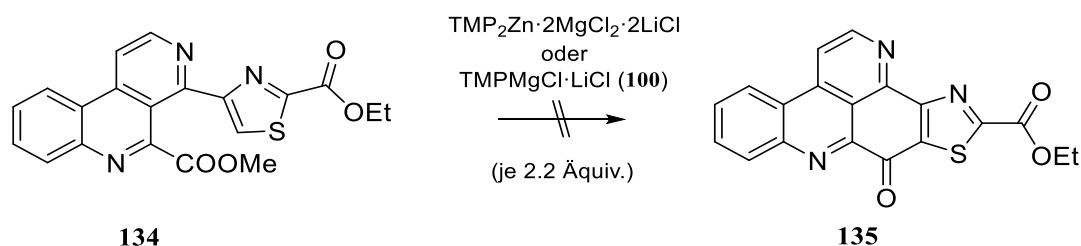


Abb. 67: Synthese von Sampangin (**14**) und dessen Analogon **128** mittels Metallierung durch  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) und nachfolgendes intramolekulares „Trapping“ durch die *ortho*-ständige Esterfunktion.

Unter Anwendung dieser Cyclisierungsmethode wurde außerdem die Synthese des Kuanoniamin A-Analogons **135** versucht. Hierfür wurde zunächst analog dem oben skizzierten Syntheschema (vgl. Abb. 65) das 4,5-disubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **134** dargestellt. Da Metallierungen an Thiazolen bevorzugt an Position 2 stattfinden und auch Methylgruppen an C-2 von Thiazolen leicht deprotoniert werden, wurde in diesem Fall die Position 2 durch eine Ethoxycarbonylgruppe blockiert. Leider konnte weder unter Verwendung von  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) noch unter Einsatz von  $\text{TMP}_2\text{Zn} \cdot 2\text{MgCl}_2 \cdot 2\text{LiCl}$  (jeweils 2.2 Äquivalente) eine Umsetzung zu dem gewünschten Pentacyclus **135** beobachtet werden (Abb. 68).

Abb. 68: Versuche zur Synthese des Kuanoniamin A-Analogons **135**.

Mittels regioselektiver Metallierung durch  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (**100**) und nachfolgendem intramolekularem „Trapping“ der *ortho*-ständigen Esterfunktion konnte somit ein neuer Zugang zu Pyridoacridinen vom [2,3,4-*kl*]-Typ und Azaoxaporphinen vom Sampangin-Typ etabliert werden, welcher auch die Einführung elektronenarmer Ring A-Äquivalente ermöglicht. Die Ausbeuten für den abschließenden Cyclisierungsschritt konnten trotz intensivster Bemühungen nicht über 39 % gesteigert werden, allerdings konnten in allen Fällen nennenswerte Mengen der Edukte zurückgewonnen werden.

Nicht realisiert werden konnte leider ein zur oben beschriebenen metallorganischen Route komplementärer Syntheseweg zu Pyridoacridinen: Hier war beabsichtigt, die für ein intramolekulares Trapping durch die Esterfunktion erforderliche metallorganische Spezies in einer Parham-ähnlichen Reaktion aus einem *ortho*-Bromphenyl-Rest eines 4-Arylbenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäureesters **79** (vgl. Abb. 64) zu generieren. Hierbei sollte durch einen Brom-Metall-Austausch mit  $i\text{PrMgCl} \cdot \text{LiCl}$  am *ortho*-Bromsubstituenten zunächst die Grignard-Verbindung **136** generiert werden. Diese sollte dann, analog der oben beschriebenen Synthesefolge, den Methylester in Position 5 nukleophil angreifen und so das pentacyclische Deazaascididemin (**12**) liefern. Leider konnte keine Umsetzung zu dem gewünschten Produkt **12** beobachtet werden (Abb. 69).

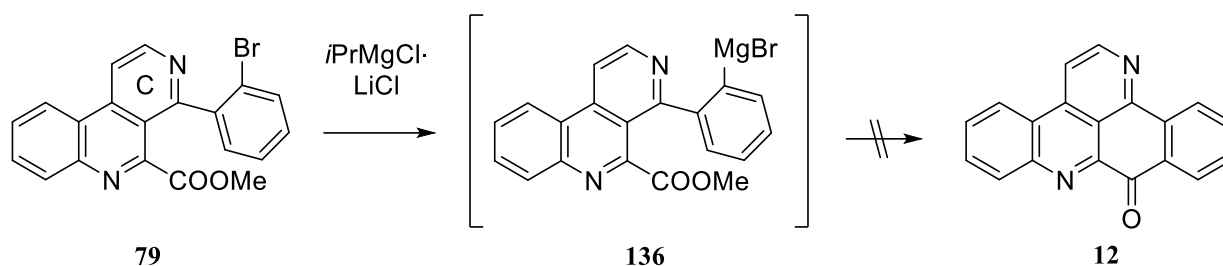


Abb. 69: Versuch zur Synthese von Deazaascididemin (**12**) ausgehend von dem Biaryl **79** mittels Brom-Magnesium-Austausch durch *i*PrMgCl·LiCl und anschließende intramolekulare Cyclisierung.

In einem noch mal anderen Ansatz wurde versucht, einen Zugang zu pentacyclischen Pyridoacridinen über die Einführung eines (Hetero-)Arylmethyl-Bausteins an C-5 des zentralen Synthesebausteins 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**) und eine nachfolgende intramolekulare Cyclisierung zu verwirklichen. Es gelang, den Tricyclus **50** mit 1.1 Äquivalenten TMPMgCl·LiCl (**100**) bei -40 °C regioselektiv an Position 5 zu metallieren und die gebildete magnesiumorganische Verbindung nachfolgend mit verschiedenen Elektrophilen abzufangen. Unter Verwendung verschiedener aromatischer Aldehyde, welche hierbei als Ring A-Äquivalente fungieren, konnten die entsprechenden sekundären Alkohole **137-140** in Ausbeuten zwischen 50-66 % dargestellt werden (Abb. 70).

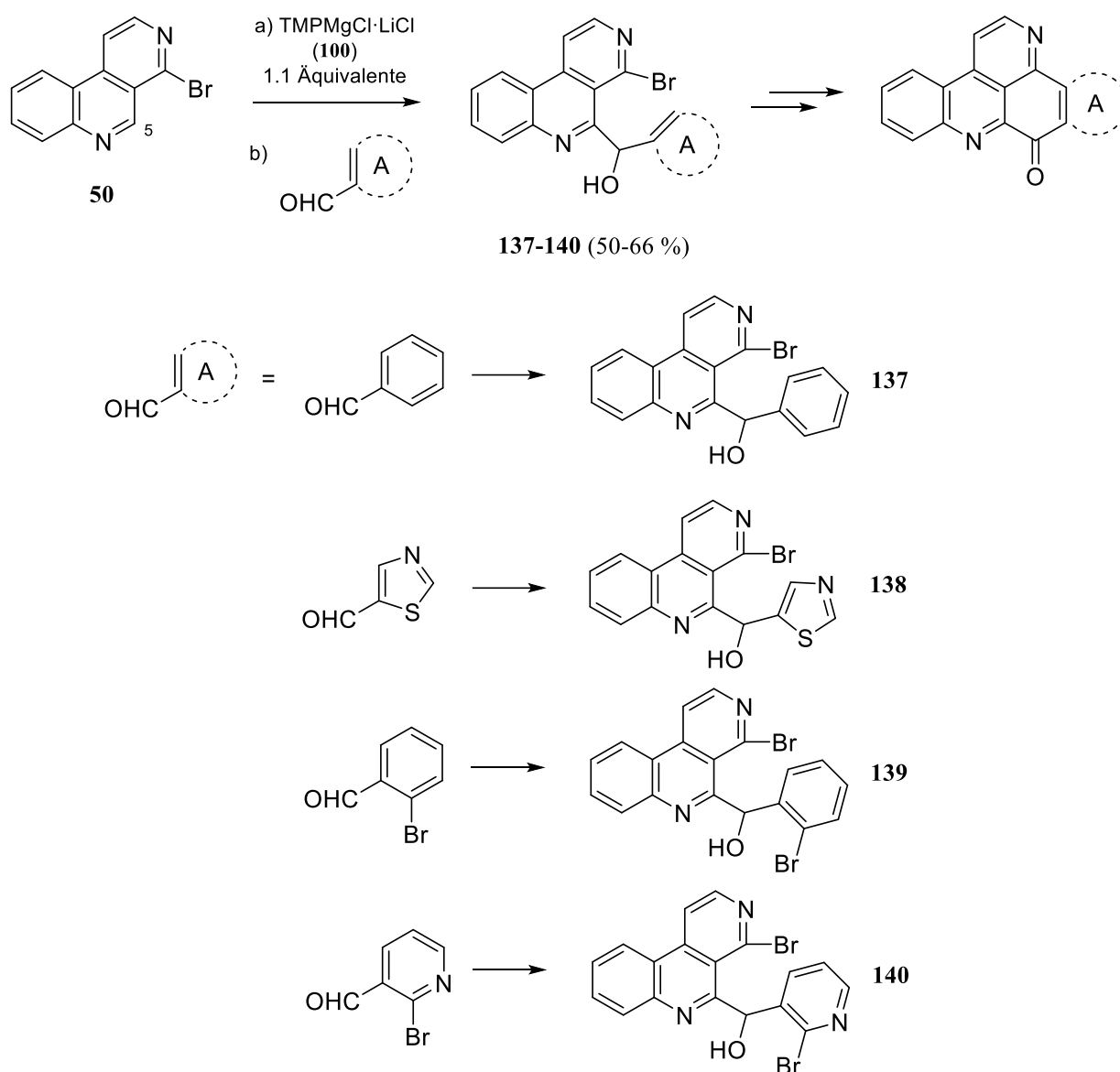


Abb. 70: Synthese der 5-substituierten 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridine **137-140**.

Die vorliegenden an Position 5 substituierten 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridine **137-140** sollten mit Hilfe eines abschließenden intramolekularen Cyclisierungsschritts unter Abspaltung von Bromwasserstoff bzw. Brom zu den entsprechenden Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen umgesetzt werden. In der Literatur sind bereits vergleichbare Cyclisierungen unter Palladium-Katalyse, mittels Photochemie oder auf radikalischem Wege unter Verwendung von AIBN und  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  beschrieben.

Anhand des sekundären Alkohols **138** und des Ketons **144** wurde die Cyclisierung unter Anwendung dieser drei potenziellen Möglichkeiten versucht, um doch noch einen Zugang zu

dem pentacyclischen Alkaloid Kuanoniamin A (**9**) zu verwirklichen. Leider schlugen jedoch alle unternommenen Cyclisierungsversuche, sowohl auf der Oxidationsstufe eines sekundären Alkohols, als auch auf der des Ketons, fehl (Abb. 71).

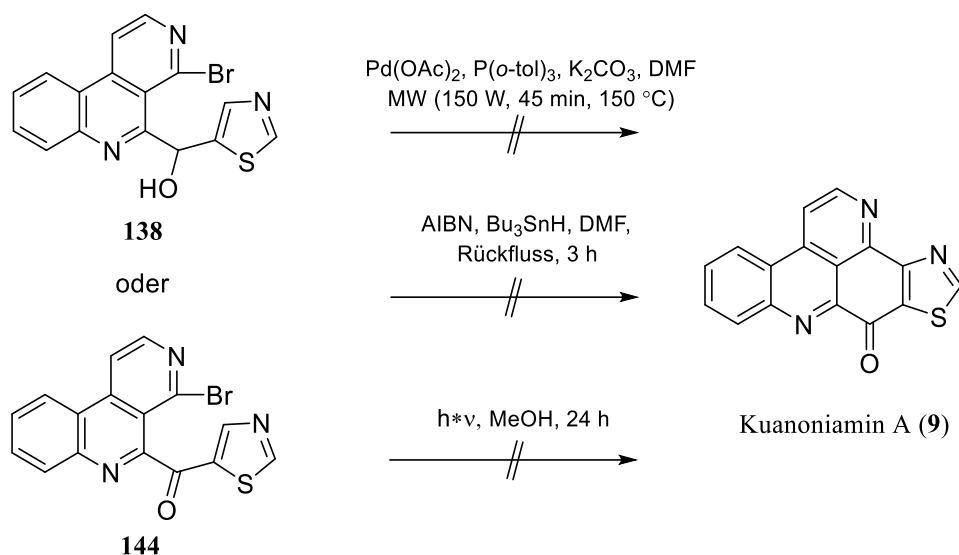


Abb. 71: Versuche zur Synthese von Kuanoniamin A (**9**) ausgehend von **138** und **144**.

Mit Hilfe von Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen wurde darüber hinaus die Darstellung von Deazaascididemin (**12**) ausgehend von **137** und **139** und die Synthese von Ascididemin (**6**) aus **140** versucht. Leider konnte jedoch auch unter diesen Bedingungen keine Umsetzung zu den gewünschten Pyrido[2,3,4-*kl*]acridinen beobachtet werden (Abb. 72).

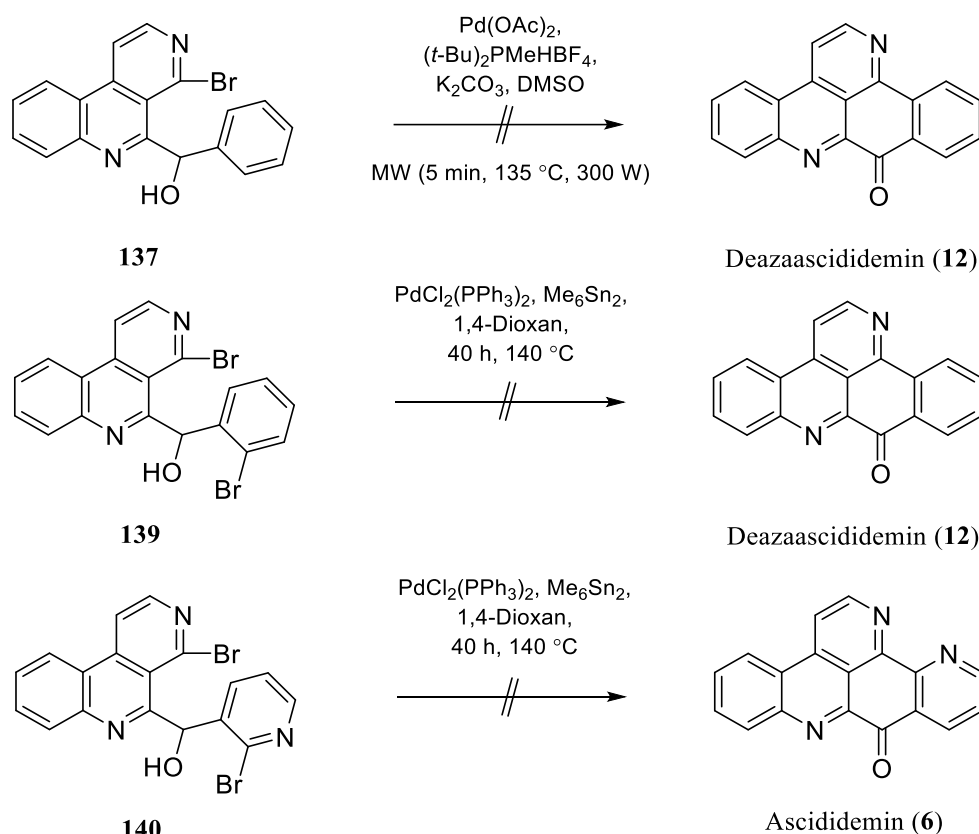


Abb. 72: Versuche zur Darstellung von Deazaascididemin (**12**) und Ascididemin (**6**) ausgehend von **137**, **139** und **140** unter Anwendung von Palladium-katalysierten Kreuzkupplungsreaktionen.

Die bis hierhin geschilderten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen: Bei meinen Arbeiten zur Entwicklung neuer Synthesewege zu den aus medizinisch-chemischer Sicht besonders interessanten Ring A-modifizierten Analoga des marinen Pyridoacridin-Alkaloids Ascididemin (**6**) ist es mir gelungen, einen von mir selbst im Rahmen meiner Masterarbeit mitentwickelten neuen Syntheseweg (Trifluormethansulfonsäure-katalysierter Ringschluss) noch einmal deutlich zu verbessern und einen völlig neuen Syntheseweg über eine direkte Ringmetallierung mit  $\text{TMPMgCl}\cdot\text{LiCl}$  (**100**) zu entwickeln, der nun auch die Einführung elektronenarmer Ring A-Äquivalente eröffnet. Diese Methode konnte auch auf die Synthese des antimikrobiell aktiven Azaoxoaporphin-Alkaloids Sampangin (**14**) und eines seiner Analoga angewendet werden. Zwei weitere Ansätze zur Synthese von Ascididemin-Analoga (über eine Parham-artige Cyclisierung eines *ortho*-Bromphenyl-Esters bzw. eine intramolekulare Biarylsynthese) lieferten interessante Intermediate, scheiterten aber leider jeweils im letzten Syntheseschritt.



Im letzten Abschnitt der vorliegenden Arbeit wurde, ausgehend von dem gemeinsamen Intermediat **54**, ein neuer Syntheseweg zu dem heptacyclischen Alkaloid Eilatin (**7**) und dessen synthetischen Isomer Isoeilatin (**52**) etabliert.

Für die Darstellung des Alkaloids **7** wurde zunächst das leicht zugängliche Acridon **54** im Eintopfverfahren mit Dimethylformamiddiethylacetal (DMF-DEA) und Hydroxylammoniumchlorid zu dem tetracyclischen *N*-Oxid **151** umgesetzt. Durch schrittweises Absenken der Temperatur des Kondensationsschrittes mit DMF-DEA auf 55 °C gelang es die Ausbeute des *N*-Oxids **151** schließlich auf 41 % zu steigern. Im Anschluss daran wurde mittels Boekelheide-Umlagerung das *N*-Oxid **151** in die Acetoxy-Verbindung **152** überführt. Die darauffolgende alkalische Hydrolyse lieferte den sekundären Alkohol **153**, welcher anschließend mit MnO<sub>2</sub> zu dem Pyridoacridon **4** oxidiert wurde. Im Anschluss daran wurde eine regioselektive CeCl<sub>3</sub>-katalysierte oxidative Aminierung von **4** mit 2-Aminoacetophenon durchgeführt. Die daraus resultierende Verbindung **41** wurde dann mittels säurekatalysierter Cyclisierung in den Hexacyclus **42** überführt. Die abschließende Anellierung zu Eilatin (**7**) gelang unter Verwendung von DMF-DEA und Ammoniumchlorid (Abb. 73).

Die Synthese von Isoeilatin (**52**) begann mit der Umsetzung des Acridons **54** zu dem *N*-Oxid **146** mittels *m*CPBA. Die anschließende Anellierung von Ring D gelang mit Hilfe von DMF-DEA und Ammoniumchlorid und lieferte das tetracyclische *N*-Oxid **55** (ein Stellungsisomer des oben beschriebenen *N*-Oxids **151**) in einer Ausbeute von 38 %. Alle nachfolgenden Syntheseschritte verliefen dann in Analogie zu der oben beschriebenen Eilatin-Synthese und lieferten die jeweiligen Produkte in vergleichbaren Ausbeuten (Abb. 74). Ausgehend von dem Acridon **54** konnten somit das heptacyclische Alkaloid Eilatin (**7**) und dessen synthetisches Isomer Isoeilatin (**52**) mit Gesamtausbeuten von 6.9 bzw. 5.1 % dargestellt werden. Diese Synthesen sind damit deutlich ergiebiger als alle vorher beschriebenen Synthesen der Verbindungen **7** und **52**.

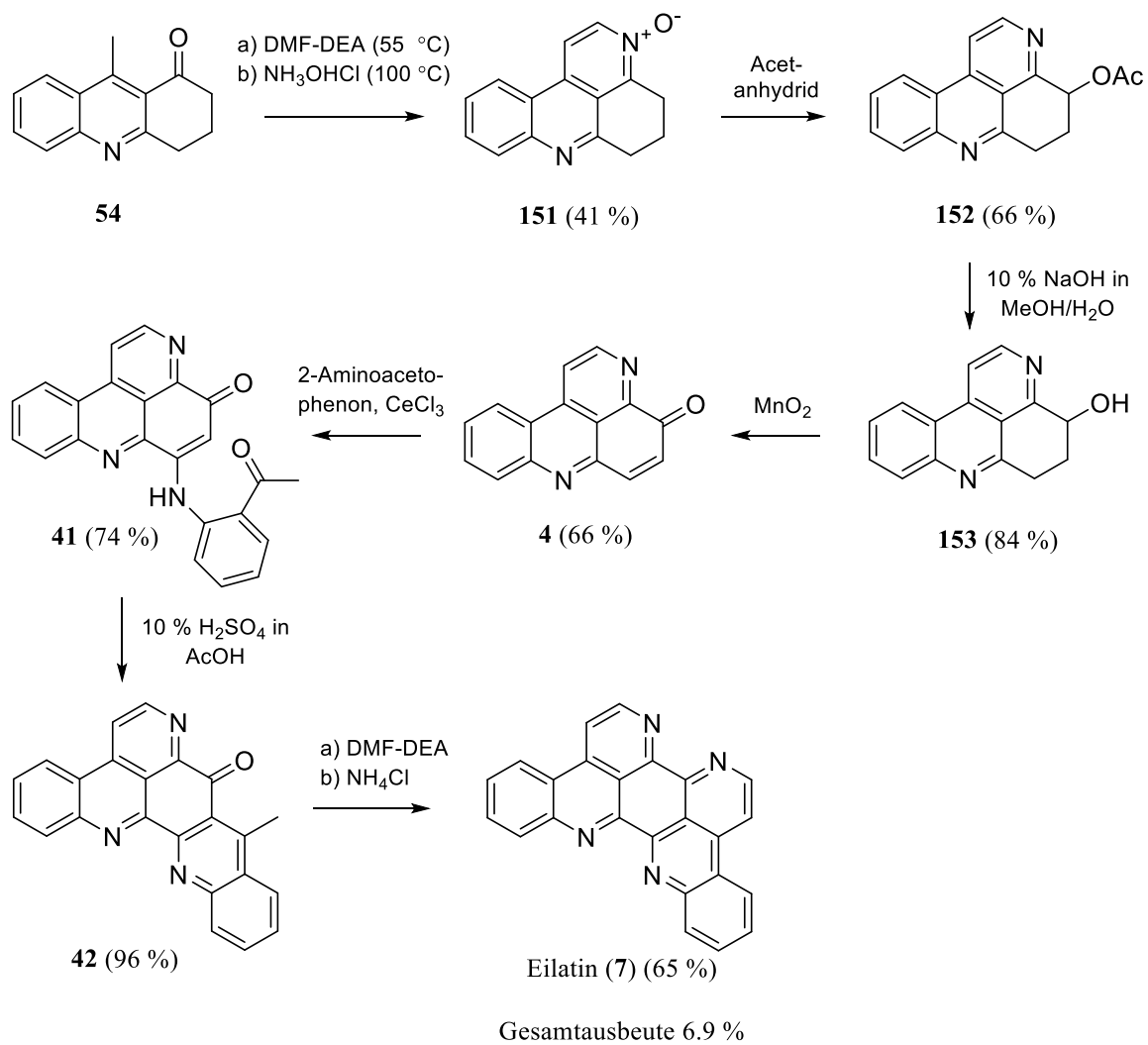


Abb. 73: Synthese von Eilatin (7).

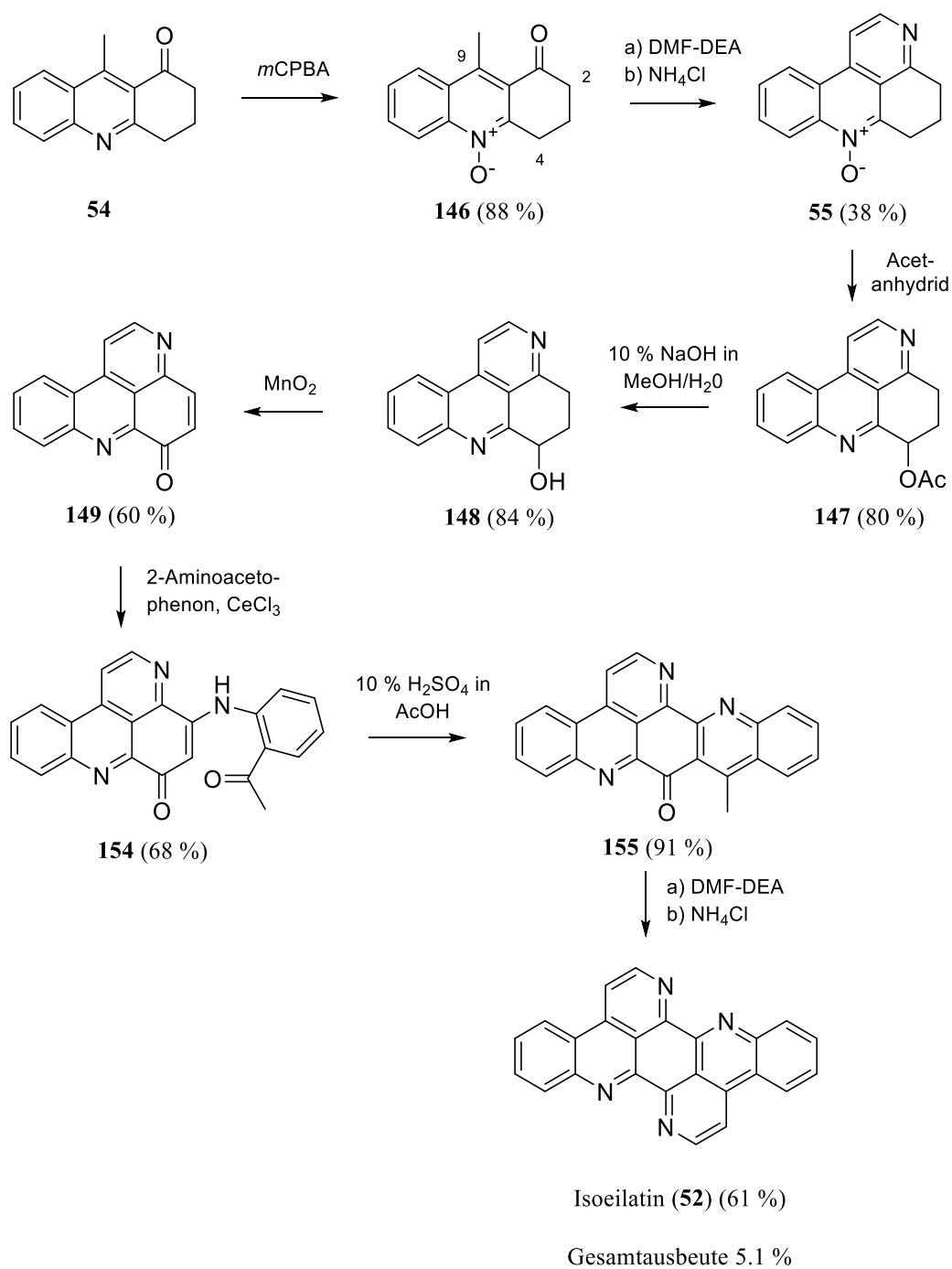


Abb. 74: Synthese von Isoeilatin (**52**).

Die meisten der im Agar-Diffusionstest getesteten Verbindungen zeigten entweder keine oder nur eine mäßige antimikrobielle Aktivität gegenüber den verwendeten Testkeimen. Unter den getesteten Verbindungen verfügten lediglich das 4,5-disubstituierte Benzo[*c*][2,7]naphthyridin **82** und das Azaoxaporphin Sampangin (**14**) über einen nennenswerten antimikrobiellen Effekt. Keine der getesteten Verbindungen war jedoch stärker antimykotisch oder antimikrobiell wirksam als die eingesetzten Referenzsubstanzen.

Entsprechend den Ergebnissen vorangehender Studien<sup>[17]</sup> erwiesen sich die meisten der untersuchten Ring A-Analoga von Ascididemin (**6**) als stark zytotoxisch im MTT-Test. Am stärksten zytotoxisch aktiv zeigte sich hierbei der Pentacyclus **124** mit einem IC<sub>50</sub>-Wert von 0.04 µM, gefolgt von dem heptacyclischen Eilatin (**7**) (1.9 µM), dem Pyridoacridon **4** (3.5 µM) und den beiden Strukturisomeren von Ascididemin **125** (4.4 µM) und **126** (2.3 µM) (Abb. 75).

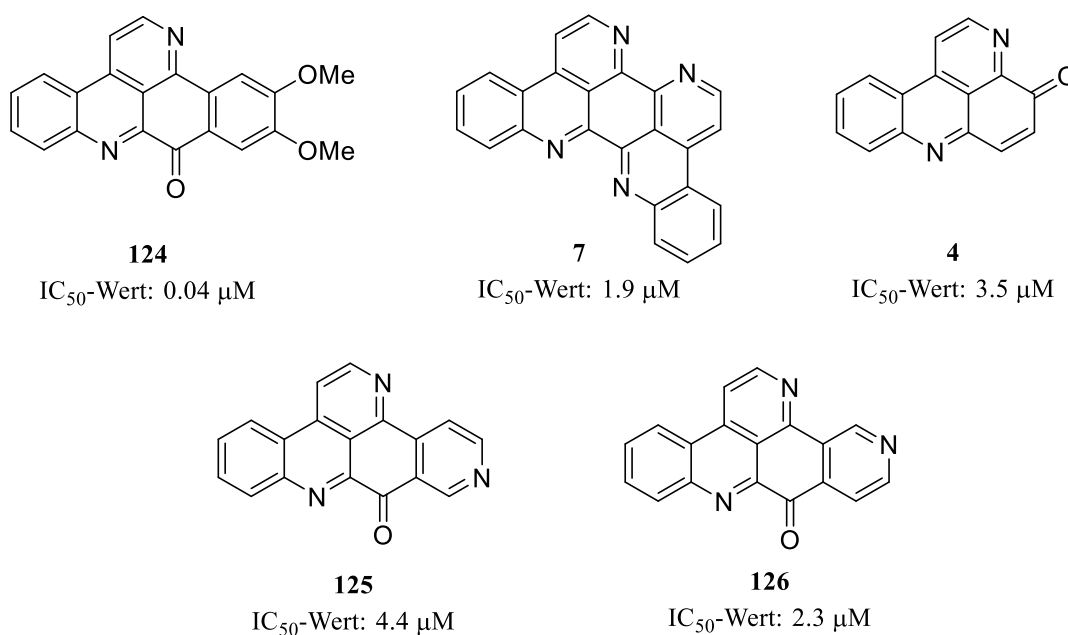


Abb. 75: Übersicht über die im MTT-Test aktivsten Verbindungen.

## **6 Experimenteller Teil**

### **6.1 Geräte und Parameter**

#### **Ausbeuten**

Die jeweiligen Ausbeuten beziehen sich auf die säulenchromatographisch gereinigten Substanzen.

#### **Dünnschichtchromatographie**

Es wurden DC Fertigfolien Polygram® SIL G/UV<sub>254nm</sub> von Macherey-Nagel (Düren, Deutschland) verwendet (Schichtdicke 0.2 mm, Format 40 × 80 mm). Die Detektion erfolgte unter UV-Licht bei 254 und 366 nm.

#### **Flash-Säulen-Chromatographie**

Sämtliche synthetisierten Verbindungen wurden einer säulenchromatographischen Aufreinigung unterzogen. Hierzu wurde Kieselgel 60, Korngröße 0.040 – 0.063 mm, der Firma Merck (Darmstadt, Deutschland) verwendet. Die jeweils eingesetzten Fließmittelzusammensetzungen sind bei der Beschreibung der Verbindungen zu finden. Die verschiedenen Mischungsverhältnisse des Elutionsmittels sind in Volumenteilen angegeben.

#### **IR-Spektren**

Alle Verbindungen wurden als KBr-Presslinge mit einem Perkin-Elmer FT-IR Paragon 1000 Spektrometer (PerkinElmer, Waltham, USA) vermessen.

#### **Massenspektren**

Die hochauflösenden Massenspektren (HRMS) wurden durch Elektronenstoß-Ionisation (EI) bei 70 eV Anregungsenergie oder mittels Elektrospray-Ionisation (ESI) bestimmt. Hierbei wurden folgende Spektrometer eingesetzt: Jeol JMS-GCmate II (EI) (Jeol, Peabody, USA),

Finnigan MAT 95 (EI) (Thermo Fisher Scientific, Waltham USA) und Thermo Finnigan LTQ FT (ESI) (Thermo Fisher Scientific, Waltham USA).

### **NMR-Spektren**

Die NMR-Spektren wurden mit folgenden Spektrometern aufgenommen: Jeol J NMR GX 400 (400 MHz), Jeol JNMR GX 500 (500 MHz) (beide von Jeol, Peabody, USA), Avance III HD 400 MHz Bruker Biospin und Avance III HD 500 MHz Bruker Biospin (beide von Bruker, Billerica, USA). Die in ppm angegebenen chemischen Verschiebungen  $\delta$  beziehen sich auf die  $\delta$ -Skala mit Tetramethylsilan (TMS,  $\delta = 0.00$  ppm) als internen Standard. Die Kopplungskonstanten  $J$  sind in Hz angegeben. Als Lösungsmittel wurde deuteriertes Chloroform, deuteriertes Dichlormethan und deuteriertes Methanol verwendet.

### **HPLC-Reinheit**

Die HPLC-Reinheiten wurden mit Hilfe einer HP Agilent 1100 HPLC mit Dioden Array Detektor (Agilent Technologies, Waldbronn, Deutschland) und einer Agilent Poroshell Säule (120 EC-C18;  $3.0 \times 100$  mm; 2.7 Micron) bestimmt.

Mobile Phase:	Acetonitril/Wasser (7:3) oder Acetonitril/Wasser/THF (700/298/2)
Flussrate:	0.8 mL/min
Temperatur:	40 °C
Wellenlängen:	210 und 254 nm
Injektionsvolumen:	5 oder 10 $\mu$ L einer Lösung von 100 $\mu$ g/mL (Probe in mobiler Phase)

### **Schmelzpunkte**

Die Bestimmung der Schmelzpunkte erfolgte mit Hilfe eines Büchi-Melting Point B-540 Apparates (Büchi, Flawil, Schweiz) und sind in °C angegeben. Alle angegebenen Schmelzpunkte sind unkorrigiert.

## **Software**

Als Software wurden Microsoft Office 2013 (Microsoft, Redmond, USA), MestReNova 9.1.0 (Mestrelab, Santiago de Compostela, Spanien) und ChemBioDraw Ultra 14.0 (CambridgeSoft, Cambridge, UK) verwendet.

## **Trocknung von Lösungsmitteln**

Tetrahydrofuran wurde über Natrium-Benzophenon-Ketyl unter Rückfluss erhitzt und abdestilliert. Sämtliche anderen Lösungsmittel wurden vor Anwendung destilliert.

## 6.2 Allgemeine Synthesevorschriften

### Synthesevorschrift A: (Suzuki Kreuzkupplung)

0.316 g (1.00 mmol) 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (**70**) werden zusammen mit 0.116 g (0.100 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0), 0.138 g (1.00 mmol) Kaliumcarbonat und der entsprechenden Boronsäure (1.3 Äquivalente) in einem Gemisch aus 12 mL THF und 2 mL Wasser gelöst. Der Reaktionsansatz wird 12 Stunden unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 50 mL Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 6:1) aufgereinigt.

### Synthesevorschrift B: (Ringschluss mit Trifluormethansulfonsäure)

Die angegebene Menge des entsprechenden 4,5-disubstituierten Benzo[*c*][2,7]naphthyridins wird unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in einem trockenen Mikrowellenvial vorgelegt und mit 0.5 mL Trifluormethansulfonsäure versetzt. Der Reaktionsansatz wird im Mikrowellenreaktor 60 Minuten bei 110 °C und 150 W unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 30 mL Wasser versetzt, mit festem Kaliumcarbonat neutralisiert und anschließend dreimal mit Dichlormethan (je 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 4:1) aufgereinigt.

### Synthesevorschrift C: (Suzuki Kreuzkupplung)

0.258 g (1.00 mmol) 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**) oder 0.208 g (1.00 mmol) 1-Brom-2,7-naphthyridin (**51**) werden zusammen mit 0.064 g (0.070 mmol) Tris(dibenzylidenacetone)dipalladium(0), 0.020 g (0.10 mmol) Tri-*tert*-butylphosphin, 0.192 g (3.30 mmol) Kaliumfluorid und der entsprechenden Boronsäure (1.3 Äquivalente) unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre in einem trockenen Mikrowellenvial vorgelegt und in 3 mL THF gelöst. Der Reaktionsansatz wird im Mikrowellenreaktor 30 Minuten bei 80 °C und 150 W unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 25 mL Wasser versetzt und dreimal mit



Dichlormethan (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 3:1) aufgereinigt.

**Synthesevorschrift D:** (Ringschluss mit TMPMgCl·LiCl)

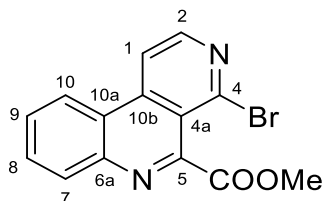
Das angegebene Volumen an TMPMgCl·LiCl (2.2 Äquivalente, 1.0 M in THF) wird in einem trockenen und stickstoffgefluteten 25 mL-Schlenkkolben vorgelegt und unter Rühren auf 0 °C gekühlt. Die angegebene Menge des entsprechenden 4-Arylbenzo[*c*][2,7]naphthyridins oder 1-Aryl-2,7-naphthyridins (1 Äquivalent) wird in wasserfreiem THF (10 mL pro mmol Edukt) gelöst und dann tropfenweise unter ständigem Rühren zu der vorgelegten TMP-Base hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wird im Folgenden zwei Stunden bei 0 °C gerührt. Danach wird der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 16 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Anschließend wird der Ansatz mit 10 mL gesättigter Ammoniumchloridlösung versetzt und dreimal mit Dichlormethan (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1) aufgereinigt.

**Synthesevorschrift E:** (Regioselektive Funktionalisierung von 4-Brombenzo[*c*][2,7]-naphthyridin an C-5 mittels Metallierung durch TMPMgCl·LiCl und nachfolgendes Abfangen mit Elektrophilen)

Das angegebene Volumen an TMPMgCl·LiCl (1.1 Äquivalente, 1.0 M in THF) wird in einem trockenen und stickstoffgefluteten 25 mL-Schlenkkolben vorgelegt und unter Rühren auf -40 °C gekühlt. Die angegebene Menge an 4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin (**50**) wird in wasserfreiem THF (10 mL pro mmol **50**) gelöst und unter ständigem Rühren zu der vorgelegten TMP-Base hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wird dann weitere zwei Stunden bei -40 °C gerührt. Danach wird der Ansatz mit der angegebenen Menge des in 0.5 mL THF gelösten Elektrophils tropfenweise versetzt und weitere 20 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von 10 mL gesättigter Ammoniumchloridlösung wird dreimal mit Dichlormethan (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1) aufgereinigt.

### 6.3 Beschreibung der Substanzen

#### 4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (**70**)



$C_{14}H_9BrN_2O_2$

$M_r = 315.98 \text{ g/mol}$

0.340 g (3.00 mmol) Wasserstoffperoxid-Lösung (30 %) werden mit 0.459 g (4.50 mmol) Methylpyruvat versetzt, auf  $-10^\circ\text{C}$  abgekühlt und 10 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Zeitgleich wird eine weitere Lösung hergestellt, indem 0.834 g (3.00 mmol)  $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$  in 5 mL Wasser gelöst werden. Diese Lösung wird ebenfalls auf  $-10^\circ\text{C}$  abgekühlt und 10 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Im Anschluss daran werden 0.258 g (1.00 mmol) **50** in 2.5 mL Wasser, 7.5 mL Essigsäure und 0.295 g (3.00 mmol) konzentrierter Schwefelsäure (96 %) gelöst. Zu letztgenannter Lösung werden bei  $0^\circ\text{C}$  unter ständigem Rühren die beiden zuvor hergestellten Lösungen über einen Zeitraum von 10 Minuten simultan zugetropft. Das Gemisch wird zwei Stunden bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Dann wird der Ansatz auf Eis gegossen, mit 20 mL Wasser versetzt und mit festem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Dichlormethan (je 30 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand, welcher aus **70** und dem Dihydro-Derivat **69** besteht (ca. 1:9), wird anschließend mit 0.400 g (5.00 mmol)  $\text{MnO}_2$  und 10 mL Toluol versetzt und zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das  $\text{MnO}_2$  abfiltriert. Das Filtrat wird mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.295 g (93 %)

gelblicher Feststoff

Schmelzpunkt:  $189\text{--}191^\circ\text{C}$

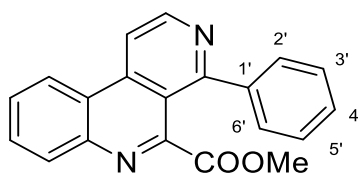
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 8.66 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H, 2-H), 8.53 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 8.41 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 1 H, 1-H), 8.26 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H, 10-H), 7.92 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1 H, 8-H), 7.82 (ddd,  $J$  = 8.2, 7.2, 1.2 Hz, 1 H, 9-H), 4.15 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 167.1 (C=O), 151.8 (C-5), 147.8 (C-2), 143.7 (C-6a), 142.2 (C-4), 141.4 (C-10b), 132.1 (C-8), 130.7 (C-7), 129.4 (C-9), 122.9 (C-10), 121.8 (C-10a), 118.9 (C-4a), 115.5 (C-1), 53.8 (CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3432, 3016, 2947, 2361, 2343, 1744, 1586, 1546, 1439, 1394, 1232, 1183, 1174, 1014, 942, 874, 836, 795, 761, 628.

**HRMS (EI):**  $m/z$  = 315.9846 (berechnet für C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: 315.9847).

**HPLC-Reinheit:** 97 % ( $\lambda$  = 254 nm), 98 % ( $\lambda$  = 210 nm).

**4-Phenylbenzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (71)** $C_{20}H_{14}N_2O_2$  $M_r = 314.11 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **71** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von 0.316 g (1.00 mmol) **70** und 0.158 g (1.30 mmol) Phenylboronsäure.

Ausbeute: 0.223 g (71 %)

gelblicher Feststoff

Schmelzpunkt: 183-185 °C

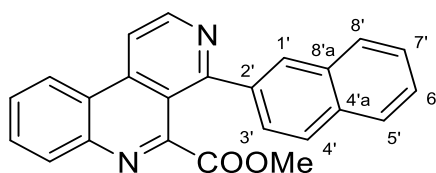
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.99 (d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.60 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 8.38 (d,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 1-H), 8.30 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 10-H), 7.90 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 7.81 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 9-H), 7.66 (d,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2 H, 2'-, 6'-H), 7.55-7.50 (m, 3 H, 3'-, 4'-, 5'-H), 3.35 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.6 (C=O), 160.9 (C-4), 152.3 (C-5), 147.6 (C-2), 143.6 (C-6a), 140.7 (C-10b), 140.0 (C-1'), 131.4 (C-8), 130.7 (C-7), 129.7 (C-3',-5'), 129.3 (C-9), 129.1 (C-4'), 128.6 (C-2',-6'), 122.8 (C-10), 122.5 (C-10a), 116.1 (C-4a), 113.7 (C-1), 52.6 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3423, 2923, 2346, 1967, 1722, 1585, 1437, 1246, 1177, 1097, 1025, 767, 749, 706.

**HRMS (EI):**  $m/z = 314.1043$  (berechnet für  $C_{20}H_{14}N_2O_2$ : 314.1055).

**HPLC-Reinheit:** 99 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 97 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**4-(Naphthalen-2-yl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (72)** $C_{24}H_{16}N_2O_2$  $M_r = 364.12 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **72** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von 0.316 g (1.00 mmol) **70** und 0.223 g (1.30 mmol) 2-Naphthylboronsäure.

Ausbeute: 0.222 g (61 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 207-209 °C

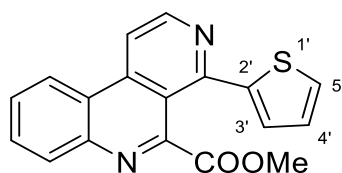
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.04 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H, 2-H), 8.61 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 7-H), 8.40 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H, 1-H), 8.31 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 10-H), 8.08-8.00 (m, 2 H, 1'-, 3'-H), 7.95-7.86 (m, 4 H, 4'-, 5'-, 8'-, 8-H), 7.82 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3$  Hz, 1 H, 9-H), 7.57-7.52 (m, 2 H, 6'-, 7'-H), 2.97 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.8 (C=O), 160.9 (C-4), 152.6 (C-5), 147.8 (C-2), 143.6 (C-6a), 140.2 (C-10b), 138.0 (C-2'), 133.5 (C-4'a), 132.6 (C-8'a), 131.5 (C-8), 130.8 (C-7), 130.1 (C-3'), 129.2 (C-9), 129.0 (C-8'), 128.6 (C-5'), 127.9 (C-1'), 127.2 (C-4'), 126.9 (C-7'), 126.7 (C-6'), 122.9 (C-10), 122.6 (C-10a), 116.5 (C-4a), 113.7 (C-1), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3434, 3051, 2947, 2847, 1731, 1585, 1549, 1433, 1424, 1381, 1285, 1236, 1173, 1094, 1020, 769, 756, 736.

**HRMS (EI):**  $m/z = 364.1212$  (berechnet für  $C_{24}H_{16}N_2O_2$ : 364.1212).

**HPLC-Reinheit:** 96 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 93 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**4-(Thiophen-2-yl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (73)** $C_{18}H_{12}N_2O_2S$  $M_r = 320.06 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **73** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von 0.316 g (1.00 mmol) **70** und 0.166 g (1.30 mmol) Thiophen-2-ylboronsäure.

Ausbeute: 0.180 g (56 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 231-233 °C

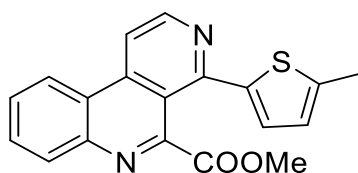
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.95 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.58 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 8.35-8.30 (m, 2 H, 1-, 10-H), 7.92 (t,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 7.82 (t,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 9-H), 7.61 (dd,  $J = 5.0, 1.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 5'-H), 7.23 (dd,  $J = 3.5, 0.9 \text{ Hz}$ , 1 H, 3'-H), 7.16 (dd,  $J = 5.0, 3.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 4'-H), 3.58 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.7 (C=O), 153.9 (C-4), 151.9 (C-5), 147.6 (C-2), 143.6 (C-6a), 143.4 (C-2'), 140.2 (C-10b), 131.4 (C-8), 130.7 (C-7), 130.6 (C-3'), 129.4 (C-9), 129.1 (C-4'), 127.3 (C-5'), 122.8 (C-10), 122.3 (C-10a), 116.0 (C-4a), 113.6 (C-1), 52.8 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3381, 2949, 2360, 2341, 1733, 1582, 1548, 1439, 1235, 1174, 1098, 1022, 855, 755.

**HRMS (EI):**  $m/z = 320.0618$  (berechnet für  $C_{18}H_{12}N_2O_2S$ : 320.0619).

**HPLC-Reinheit:** 99 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 99 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**4-(5-Methylthiophen-2-yl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (74)** $C_{19}H_{14}N_2O_2S$  $M_r = 334.08 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **74** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von 0.316 g (1.00 mmol) **70** und 0.185 g (1.30 mmol) 5-Methylthiophen-2-ylboronsäure.

Ausbeute: 0.214 g (64 %)

schwach gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 181-183 °C

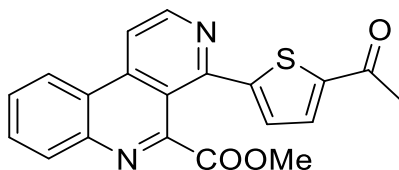
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.90 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.56 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 8.30 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 10-H), 8.27 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1 H, 1-H), 7.89 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 7.80 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 9-H), 6.99 (d,  $J = 3.5 \text{ Hz}$ , 1 H, 3'-H), 6.80 (dd,  $J = 3.5, 1.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 4'-H), 3.61 (s, 3 H, Ester- $\text{CH}_3$ ), 2.60 (s, 3 H, Thiophen- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.8 (C=O), 154.2 (C-4), 152.1 (C-5), 147.6 (C-2), 144.6 (C-6a), 143.6 (C-2'), 141.0 (C-10b), 140.3 (C-5'), 131.2 (C-8), 131.0 (C-7), 130.7 (C-3'), 129.0 (C-9), 125.8 (C-4'), 122.8 (C-10), 122.4 (C-10a), 115.7 (C-4a), 113.1 (C-1), 52.8 (Ester- $\text{CH}_3$ ), 15.6 (Thiophen- $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3423, 3064, 2947, 2369, 1717, 1583, 1552, 1442, 1374, 1276, 1248, 1176, 1095, 1024, 829, 770, 757, 725.

**HRMS (EI):**  $m/z = 334.0776$  (berechnet für  $C_{19}H_{14}N_2O_2S$ : 334.0776).

**HPLC-Reinheit:** 98 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 95 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**4-(5-Acetylthiophen-2-yl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (75)** $C_{20}H_{14}N_2O_3S$  $M_r = 362.07 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **75** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von 0.316 g (1.00 mmol) **70** und 0.221 g (1.30 mmol) 5-Acetylthiophen-2-ylboronsäure.

Ausbeute: 0.199 g (55 %)

schwach gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 194-196 °C

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.96 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.59 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 8.39 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 1-H), 8.33 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 10-H), 7.93 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 7.84 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 9-H), 7.70 (d,  $J = 3.9 \text{ Hz}$ , 1 H, 4'-H), 7.20 (d,  $J = 3.9 \text{ Hz}$ , 1 H, 3'-H), 3.57 (s, 3 H, Ester- $\text{CH}_3$ ), 2.64 (s, 3 H, Acetyl- $\text{CH}_3$ ).

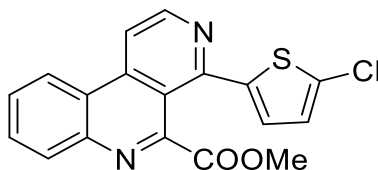
**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 190.7 (C=O, Acetyl), 166.6 (C=O, Ester), 152.9 (C-5), 151.3 (C-4), 150.8 (C-2'), 147.8 (C-2), 146.5 (C-6a), 143.7 (C-5'), 140.3 (C-10b), 131.8 (C-4'), 131.7 (C-3'), 130.9 (C-8), 130.5 (C-7), 129.6 (C-9), 122.9 (C-10), 122.3 (C-10a), 116.0 (C-4a), 114.7 (C-1), 53.0 (Ester- $\text{CH}_3$ ), 27.2 (Acetyl- $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3423, 3065, 2376, 1720, 1660, 1582, 1414, 1385, 1275, 1247, 1176, 1095, 1022, 789, 770, 608, 593.

**HRMS (EI):**  $m/z = 362.0720$  (berechnet für  $C_{20}H_{14}N_2O_3S$ : 362.0725).

**HPLC-Reinheit:** 98 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 97 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).



**4-(5-Chlorthiophen-2-yl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (76)** $C_{18}H_{11}N_2O_2SCl$  $M_r = 354.02 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **76** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von 0.316 g (1.00 mmol) **70** und 0.211 g (1.30 mmol) 5-Chlorthiophen-2-ylboronsäure.

Ausbeute: 0.146 g (41 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 201-203 °C

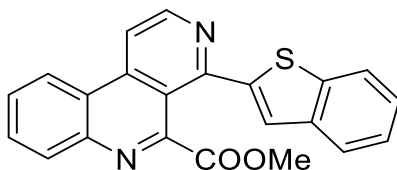
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.88 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.55 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 8.33-8.28 (m, 2 H, 1-, 10-H), 7.90 (dd,  $J = 9.7, 4.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 7.80 (dd,  $J = 9.7, 4.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 9-H), 6.98-6.94 (m, 2 H, 3'-, 4'-H), 3.66 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.7 (C=O), 152.9 (C-5), 151.5 (C-4), 147.6 (C-2), 143.6 (C-6a), 141.9 (C-2'), 140.3 (C-11), 134.5 (C-5'), 131.6 (C-8), 130.8 (C-7), 129.6 (C-4'), 129.3 (C-9), 126.4 (C-3'), 122.8 (C-10), 122.2 (C-10a), 115.5 (C-4a), 113.8 (C-1), 53.0 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3426, 3074, 3044, 2368, 1724, 1582, 1549, 1447, 1415, 1385, 1274, 1245, 1176, 1097, 1009, 786, 769, 752, 737.

**HRMS (EI):**  $m/z = 354.0220$  (berechnet für  $C_{18}H_{11}N_2O_2SCl$ : 354.0230).

**HPLC-Reinheit:** 96 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 95 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**4-(Benzo[*b*]thiophen-2-yl)benzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (77)** $C_{22}H_{14}N_2O_2S$  $M_r = 370.08 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **77** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von 0.316 g (1.00 mmol) **70** und 0.231 g (1.30 mmol) Benzo[*b*]thiophen-2-ylboronsäure.

Ausbeute: 0.241 g (65 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 214-216 °C

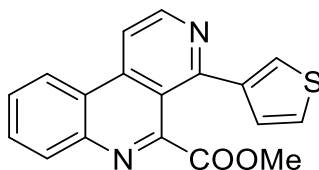
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.99 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.60 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 8.37 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 1-H), 8.32 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 10-H), 7.95-7.91 (m, 2 H, 7'-, 8-H), 7.85-7.80 (m, 2 H, 4'-, 9-H), 7.44-7.38 (m, 3 H, 3'-, 5'-, 6'-H), 3.31 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.6 (C=O), 154.3 (C-4), 151.9 (C-5), 147.7 (C-2), 143.7 (C-6a), 143.1 (C-2'), 141.1 (C-3'a), 140.3 (C-7'a), 139.4 (C-10b), 131.6 (C-8), 130.8 (C-7), 129.3 (C-9), 127.7 (C-6'), 125.8 (C-5'), 124.8 (C-4'), 124.4 (C-7'), 122.8 (C-10), 122.6 (C-3'), 122.3 (C-10a), 116.4 (C-4a), 114.1 (C-1), 52.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3418, 3053, 2952, 1720, 1583, 1550, 1457, 1417, 1384, 1272, 1245, 1175, 1097, 1023, 842, 779, 767, 750.

**HRMS (EI):**  $m/z = 370.0769$  (berechnet für  $\text{C}_{22}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ : 370.0776).

**HPLC-Reinheit:** 96 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 95 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**4-(Thiophen-3-yl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (78)** $C_{18}H_{12}N_2O_2S$  $M_r = 320.06 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **78** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von 0.316 g (1.00 mmol) **70** und 0.166 g (1.30 mmol) Thiophen-3-ylboronsäure.

Ausbeute: 0.259 g (81 %)

bräunlicher Feststoff

Schmelzpunkt: 212-214 °C

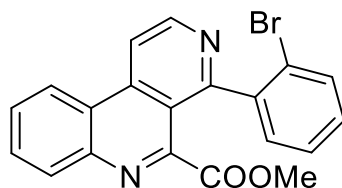
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.92 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.54 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 8.31 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 1-H), 8.26 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 10-H), 7.86 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 7.77 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 9-H), 7.55 (dd,  $J = 4.9, 1.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 4'-H), 7.50-7.46 (m, 2 H, 2'-, 5'-H), 3.54 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.8 (C=O), 155.9 (C-4), 152.3 (C-5), 147.8 (C-2), 143.6 (C-6a), 142.1 (C-10b), 139.9 (C-3'), 131.4 (C-8), 130.8 (C-7), 129.2 (C-9), 128.6 (C-4'), 127.0 (C-5'), 126.6 (C-2'), 122.9 (C-10), 122.5 (C-10a), 116.5 (C-4a), 113.7 (C-1), 52.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3409, 3102, 3065, 2948, 2363, 1717, 1584, 1553, 1441, 1374, 1248, 1095, 1024, 840, 829, 770, 725, 668.

**HRMS (EI):**  $m/z = 320.0610$  (berechnet für  $C_{18}H_{12}N_2O_2S$ : 320.0619).

**HPLC-Reinheit:** 92 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 95 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**4-(2-Bromphenyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (79)** $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$  $M_r = 392.02 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **79** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von 0.316 g (1.00 mmol) **70** und 0.261 g (1.30 mmol) 2-Bromphenylboronsäure.

Ausbeute: 0.294 g (75 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 145-147 °C

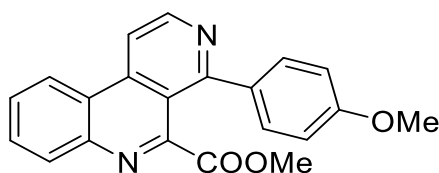
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.06 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 2-H), 8.65 (dd,  $J = 8.4, 1.1$  Hz, 1 H, 7-H), 8.51 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 1-H), 8.28 (dd,  $J = 8.3, 1.1$  Hz, 1 H, 10-H), 7.92 (ddd,  $J = 8.4, 7.1, 1.4$  Hz, 1 H, 8-H), 7.84 (ddd,  $J = 8.4, 7.1, 1.3$  Hz, 1 H, 9-H), 7.75 (dd,  $J = 7.6, 1.0$  Hz, 1 H, 6'-H), 7.48-7.44 (m, 2 H, 3'-, 5'-H), 7.37 (ddd,  $J = 8.1, 5.8, 3.4$  Hz, 1 H, 4'-H), 3.42 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.6 (C=O), 159.3 (C-4), 152.1 (C-5), 147.8 (C-2), 143.6 (C-6a), 140.2 (C-1'), 139.4 (C-10b), 133.0 (C-3'), 132.2 (C-6'), 131.5 (C-8), 130.7 (C-7), 130.5 (C-4'), 129.1 (C-9), 127.1 (C-5'), 123.7 (C-2'), 122.8 (C-10), 122.5 (C-10a), 116.8 (C-4a), 114.9 (C-1), 52.7 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3434, 3047, 2951, 2846, 2222, 1743, 1588, 1434, 1420, 1289, 1233, 1173, 1094, 1021, 912, 843, 768, 752, 724, 615.

**HRMS (EI):**  $m/z = 392.0156$  (berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$ : 392.0160).

**HPLC-Reinheit:** 99 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 96 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**4-(4-Methoxyphenyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (80)** $C_{21}H_{16}N_2O_3$  $M_r = 344.12 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **80** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift A unter Verwendung von 0.316 g (1.00 mmol) **70** und 0.198 g (1.30 mmol) 4-Merthoxyphenylboronsäure.

Ausbeute: 0.255 g (74 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 173-175 °C

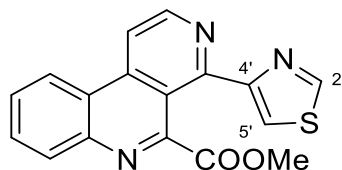
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.98 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.61 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 8.36 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1 H, 1-H), 8.30 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 10-H), 7.91 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 7.82 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 9-H), 7.62 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2 H, 2'-, 6'-H), 7.05 (d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ , 2 H, 3'-, 5'-H), 3.90 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.44 (s, 3 H, Ester- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.8 (C=O), 160.6 (C-4'), 160.5 (C-4), 152.5 (C-5), 147.6 (C-2), 143.6 (C-6a), 140.1 (C-10b), 133.4 (C-1'), 131.3 (C-8), 131.1 (C-2', -6'), 130.7 (C-7), 129.0 (C-9), 122.8 (C-10), 122.6 (C-10a), 115.9 (C-4a), 114.0 (C-3', -5'), 113.2 (C-1), 55.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 52.8 (Ester- $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3422, 3066, 3012, 2950, 2834, 1723, 1609, 1585, 1550, 1514, 1463, 1437, 1427, 1383, 1302, 1177, 1091, 838, 767.

**HRMS (EI):**  $m/z = 344.1160$  (berechnet für  $C_{21}H_{16}N_2O_3$ : 344.1161).

**HPLC-Reinheit:** 99 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 96 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**4-(Thiazol-4-yl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (82)** $C_{17}H_{11}N_3O_2S$  $M_r = 321.06 \text{ g/mol}$ 

0.165 g (0.52 mmol) **70** werden zusammen mit 0.019 mg (0.026 mmol) Bis(triphenylphosphin)palladium(II)dichlorid und 0.250 g (0.67 mmol) 4-Tributylstannylthiazol (**81**) in 10 ml Toluol gelöst und unter  $N_2$ -Atmosphäre 22 h zum Rückfluss erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand direkt mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.154 g (93 %)

gelblich-grüner Feststoff

Schmelzpunkt: 196-198 °C

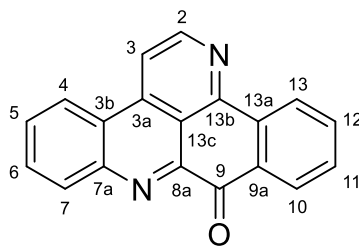
**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.97 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H, 2-H), 8.94 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H, 2'-H), 8.59 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1 H, 7-H), 8.41 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 1-H), 8.34 (dd,  $J = 8.2, 1.2$  Hz, 1 H, 10-H), 8.19 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H, 5'-H), 7.90 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.4$  Hz, 1 H, 8-H), 7.81 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3$  Hz, 1 H, 9-H), 3.67 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.7 (C=O), 157.2 (C-4), 153.2 (C-2'), 152.7 (C-5), 151.7 (C-4'), 147.4 (C-2), 143.5 (C-6a), 140.3 (C-10b), 131.5 (C-8), 131.0 (C-7), 129.3 (C-9), 122.8 (C-10), 122.5 (C-10a), 119.9 (C-5'), 116.0 (C-4a), 114.5 (C-1), 53.0 ( $CH_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3406, 2949, 1726, 1586, 1434, 1242, 1175, 1026, 751.

**HRMS (EI):**  $m/z = 321.0573$  (berechnet für  $C_{17}H_{11}N_3O_2S$ : 321.0572).

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda = 254$  nm), 92 % ( $\lambda = 210$  nm).

**9H-Benzo[b]pyrido[4,3,2-mn]acridin-9-on (12)**C<sub>19</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OM<sub>r</sub> = 282.08 g/mol

Methode A: Säurekatalysierte Cyclisierung mit Trifluormethansulfonsäure

Die Darstellung von **12** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0.078 g (0.250 mmol) **71**.

Ausbeute: 0.044 g (63 %)

Methode B: Ringschluss durch intramolekulares „Trapping“ einer Esterfunktion

Die Darstellung von **12** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift D unter Verwendung von 0.080 g (0.255 mmol) 2-(Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-4-yl)-carbonsäuremethylester (**105**) und 0.550 mL (0.550 mmol) TMPMgCl·LiCl (1.0 M in THF).

Ausbeute: 0.019 g (27 %)

Schmelzpunkt: 256-258 °C (Lit.<sup>[95]</sup> 254 °C, Lit.<sup>[96]</sup> 266-268 °C)

gelber Feststoff

**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 9.07 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 8.89 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 13-H), 8.65 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 4-H), 8.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 7-H), 8.50 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H, 10-H), 8.41 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 3-H), 7.99 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 6-H), 7.91 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 5-H), 7.85 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 12-H), 7.69 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 11-H).

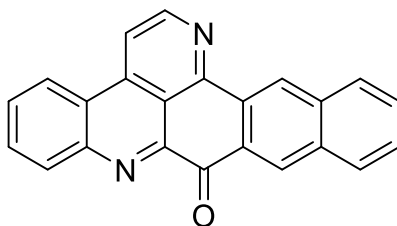
**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 182.2 (C=O), 150.5 (C-13b), 148.9 (C-2), 146.8 (C-8a), 145.8 (C-7a), 137.8 (C-3a), 136.1 (C-13a), 134.9 (C-12), 133.0 (C-7), 132.4 (C-9a), 131.6 (C-6), 131.2 (C-11), 130.3 (C-5), 128.7 (C-10), 125.7 (C-13), 123.4 (C-3b), 122.8 (C-4), 116.9 (C-13c), 115.5 (C-3).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3441, 3058, 2345, 1677, 1593, 1571, 1515, 1422, 1392, 1262, 1229, 1054, 778, 735.

**HRMS (EI):**  $m/z = 282.0798$  (berechnet für  $C_{19}H_{10}N_2O$ : 282.0793).

**HPLC-Reinheit:**  $> 99\%$  ( $\lambda = 254\text{ nm}$ ),  $> 99\%$  ( $\lambda = 210\text{ nm}$ ).



**9H-Naphtho[2,3-*b*]pyrido[4,3,2-*mn*]acridin-9-on (83)** $C_{23}H_{12}N_2O$  $M_r = 332.09 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **83** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0.091 g (0.250 mmol) **72**.

Ausbeute: 0.066 g (79 %)

Schmelzpunkt: &gt; 300 °C

gelber Feststoff

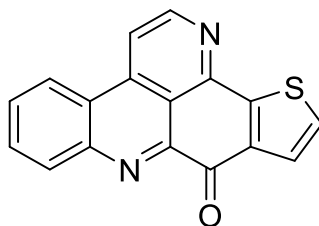
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.31 (s, 1 H, 15-H), 9.08 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 9.06 (s, 1 H, 10-H), 8.62 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 2 H, 4-, 7-H), 8.38 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 3-H), 8.09 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 11-H), 8.06 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 14-H), 7.97 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1 H, 6-H), 7.88 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1 H, 5-H), 7.66 (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 12-H), 7.62 (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 13-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 182.3 (C=O), 151.1 (C-15b), 149.1 (C-2), 147.5 (C-8a), 145.8 (C-7a), 138.3 (C-3a), 136.3 (C-15a), 133.9 (C-10a), 133.0 (C-7), 131.6 (C-11), 131.5 (C-9a), 131.5 (C-6), 130.3 (C-13), 130.2 (C-5), 129.7 (C-12), 129.6 (C-14a), 129.4 (C-10), 128.3 (C-14), 126.4 (C-15), 123.4 (C-3b), 122.9 (C-4), 117.7 (C-15c), 115.1 (C-3).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3424, 3056, 2343, 1677, 1620, 1585, 1516, 1469, 1418, 1297, 1264, 1175, 1054, 907, 780, 758, 593.

**HRMS (EI):**  $m/z = 332.0946$  (berechnet für  $C_{23}H_{12}N_2O$ : 332.0950).

**HPLC-Reinheit:** 95 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), > 99 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**9H-Pyrido[4,3,2-*mn*]thieno[2,3-*b*]acridin-9-on (53)** $C_{17}H_8N_2OS$  $M_r = 288.04 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **53** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0.080 g (0.250 mmol) **73**.

Ausbeute: 0.066 g (91 %)

Schmelzpunkt: 283-285 °C

gelber Feststoff

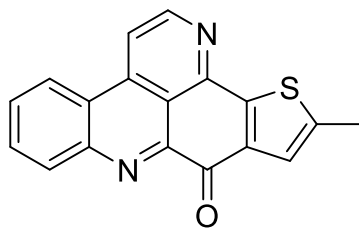
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.89 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.58 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2 H, 4-, 7-H), 8.31 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 3-H), 7.96 (ddd,  $J = 8.1, 7.2, 1.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 6-H), 7.89 (ddd,  $J = 8.1, 7.1, 1.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 5-H), 7.83 (d,  $J = 5.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 11-H), 7.52 (d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 10-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 177.4 (C=O), 149.6 (C-12a), 149.0 (C-2), 148.4 (C-12b), 147.7 (C-8a), 145.9 (C-7a), 139.6 (C-3a), 137.4 (C-9a), 133.2 (C-7), 131.7 (C-6), 130.6 (C-5), 129.4 (C-11), 127.5 (C-10), 122.9 (C-3b), 122.8 (C-4), 115.9 (C-12c), 115.6 (C-3).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3432, 3099, 1666, 1605, 1590, 1523, 1447, 1415, 1273, 1058, 1006, 894, 761, 735, 660.

**HRMS (EI):**  $m/z = 288.0349$  (berechnet für  $C_{17}H_8N_2OS$ : 288.0357).

**HPLC-Reinheit:** 98 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 97 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**11-Methyl-9H-pyrido[4,3,2-*mn*]thieno[2,3-*b*]acridin-9-on (84)** $C_{18}H_{10}N_2OS$  $M_r = 302.05 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **84** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0.084 g (0.250 mmol) **74**.

Ausbeute: 0.051 g (68 %)

Schmelzpunkt: 284-286 °C

gelber Feststoff

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.84 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.56 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2 H, 4-, 7-H), 8.25 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 3-H), 7.95 (ddd,  $J = 8.3, 7.0, 1.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 6-H), 7.87 (ddd,  $J = 8.4, 7.1, 1.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 5-H), 7.48 (s, 1 H, 10-H), 2.62 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

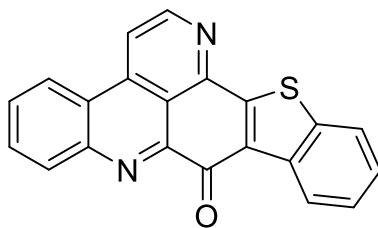
**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 177.3 (C=O), 149.0 (C-2), 148.6 (C-12a), 147.9 (C-12b), 147.7 (C-8a), 145.9 (C-7a), 144.8 (C-11), 140.0 (C-3a), 137.3 (C-9a), 133.1 (C-7), 131.5 (C-6), 130.5 (C-5), 125.2 (C-10), 123.0 (C-3b), 122.8 (C-4), 115.7 (C-12c), 115.1 (C-3), 15.9 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3428, 2921, 1674, 1662, 1591, 1494, 1425, 1411, 1266, 1222, 1139, 1067, 883, 758, 745, 724, 697.

**HRMS (EI):**  $m/z = 302.0528$  (berechnet für  $C_{18}H_{10}N_2OS$ : 302.0514).

**HPLC-Reinheit:** 92 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 98 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**9H-Benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyrido[4,3,2-*mn*]acridin-9-on (87)**



C<sub>21</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS

M<sub>r</sub> = 288.04 g/mol

Die Darstellung von **87** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0.092 g (0.250 mmol) **77**.

Ausbeute: 0.078 g (92 %)

Schmelzpunkt: > 300 °C

oranger Feststoff

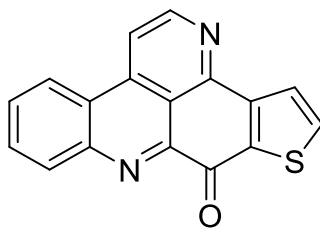
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 9.01-8.96 (m, 2 H), 8.62 (dd, *J* = 3.5, 1.1 Hz, 1 H), 8.61 (dd, *J* = 3.4, 1.3 Hz, 1 H), 8.39 (d, *J* = 5.8 Hz, 1 H), 8.02-7.95 (m, 2 H), 7.91 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1 H), 7.61 (ddd, *J* = 8.2, 7.2, 1.1 Hz, 1 H), 7.53 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1 H)

**<sup>13</sup>C-NMR:** wegen extrem geringer Löslichkeit nicht messbar.

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3433, 1661, 1591, 1461, 1418, 1382, 1153, 1121, 749, 722.

**HRMS (EI):** *m/z* = 338.0508 (berechnet für C<sub>21</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>OS: 338.0514).

**HPLC-Reinheit:** 98 % (λ = 254 nm), > 99 % (λ = 210 nm).

**9H-Pyrido[4,3,2-*mn*]thieno[3,2-*b*]acridin-9-on (88)** $C_{17}H_8N_2OS$  $M_r = 288.04 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **88** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0.080 g (0.250 mmol) **78**.

Ausbeute: 0.047 g (65 %)

Schmelzpunkt: 299-301 °C

gelber Feststoff

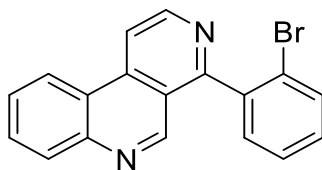
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.99 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1 H, 2-H), 8.62 (d,  $J = 7.7$  Hz, 2 H, 4-, 7-H), 8.37 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1 H, 3-H), 8.06 (d,  $J = 5.1$  Hz, 1 H, 11-H), 7.98 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, 6-H), 7.94-7.87 (m, 2 H, 5-, 12-H).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 176.3 (C=O), 149.0 (C-2), 148.9 (C-12b), 147.9 (C-12a), 146.1 (C-8a), 145.8 (C-7a), 140.2 (C-3a), 137.7 (C-9a), 136.2 (C-11), 133.1 (C-7), 131.6 (C-6), 130.6 (C-5), 125.9 (C-12), 123.3 (C-3b), 122.8 (C-4), 116.6 (C-12c), 115.6 (C-3).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3445, 3076, 2852, 1662, 1590, 1513, 1453, 1416, 1377, 1284, 1255, 1181, 1020, 909, 820, 743, 568.

**HRMS (EI):**  $m/z = 288.0359$  (berechnet für  $C_{17}H_8N_2OS$ : 288.0357).

**HPLC-Reinheit:** 98 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), > 99 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**4-(2-Bromphenyl)benzo[c][2,7]naphthyridin (91)** $C_{18}H_{11}N_2Br$  $M_r = 334.01 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **91** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0.098 g (0.250 mmol) **79**.

Ausbeute: 0.039 g (46 %)

Schmelzpunkt: 136-138 °C

brauner Feststoff

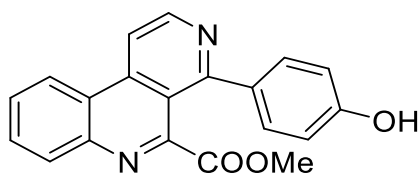
**$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.09 (s, 1 H, 5-H), 9.01 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 2-H), 8.62 (dd,  $J = 8.3, 1.1$  Hz, 1 H, 7-H), 8.44 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 1-H), 8.23 (dd,  $J = 8.2, 1.1$  Hz, 1 H, 10-H), 7.87 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.4$  Hz, 1 H, 8-H), 7.78-7.74 (m, 2 H, 6'-, 9-H), 7.54-7.50 (m, 2 H, 4'-, 5'-H), 7.42 (dt,  $J = 8.1, 4.7$  Hz, 1 H, 3'-H).

**$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 160.6 (C-4), 151.8 (C-5), 147.9 (C-2), 145.4 (C-6a), 138.8 (C-1'), 137.9 (C-10b), 133.0 (C-3'), 131.4 (C-6'), 131.0 (C-8), 130.6 (C-7), 130.4 (C-4'), 127.8 (C-9), 127.6 (C-5'), 123.0 (C-2'), 122.9 (C-10), 122.1 (C-10a), 119.5 (C-4a), 115.2 (C-1).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3439, 3049, 2345, 1602, 1576, 1557, 1516, 1425, 1360, 1248, 1225, 1954, 1027, 1014, 891, 844, 763, 748, 616.

**HRMS (EI):**  $m/z = 344.0101$  (berechnet für  $C_{18}H_{11}N_2Br$ : 334.0106).

**HPLC-Reinheit:** 99 % ( $\lambda = 254$  nm), 95 % ( $\lambda = 210$  nm).

**4-(4-Hydroxyphenyl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (93)**C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>M<sub>r</sub> = 330.10 g/mol

Die Darstellung von **93** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift B unter Verwendung von 0.086 g (0.250 mmol) **80**.

Ausbeute: 0.033 g (39 %)

Schmelzpunkt: 221-223 °C

brauner Feststoff

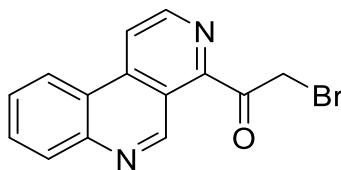
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, MeOD-*d*<sub>3</sub> : CDCl<sub>3</sub> = 3:1):** δ (ppm) = 8.90 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 8.79 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 7-H), 8.60 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 1-H), 8.23 (d, *J* = 7.5 Hz, 1 H, 10-H), 7.97 (ddd, *J* = 8.3, 7.2, 1.4 Hz, 1 H, 8-H), 7.89 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.4 Hz, 1 H, 9-H), 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 2'-, 6'-H), 6.96 (d, *J* = 8.6 Hz, 2 H, 3'-, 5'-H), 3.44 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOD-*d*<sub>3</sub> : CDCl<sub>3</sub> = 3:1):** δ (ppm) = 166.9 (C=O), 161.0 (C-4'), 159.0 (C-4), 152.6 (C-5), 147.1 (C-4), 143.4 (C-6a), 140.7 (C-1'), 131.7 (C-8), 131.4 (C-10b), 131.3 (C-2', -6'), 129.7 (C-7), 129.3 (C-9), 123.4 (C-10), 122.6 (C-10a), 116.1 (C-4a), 115.3 (C-3', -5'), 114.0 (C-1), 52.2 (CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3425, 3052, 2948, 2345, 1719, 1612, 1581, 1548, 1517, 1438, 1426, 1384, 1353, 1285, 1242, 1200, 1180, 1170, 1095, 1024, 883, 771.

**HRMS (EI):** *m/z* = 330.0995 (berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 330.1004).

**HPLC-Reinheit:** 99 % (λ = 254 nm), 97 % (λ = 210 nm).

**1-(Benzo[*c*][2,7]naphthyridin-4-yl)-2-bromethan-1-on (96)** $C_{14}H_9N_2OBr$  $M_r = 299.99 \text{ g/mol}$ 

0.125 g (0.500 mmol) 4-(1-Ethoxyvinyl)-benzo[*c*][2,7]naphthyridin (**95**)<sup>[52]</sup> werden in einem Gemisch aus THF und Wasser (8:2) gelöst und auf 0 °C gekühlt. Nach der Zugabe von 0.089 g (0.500 mmol) *N*-Bromsuccinimid wird der Ansatz auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 30 Minuten bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird der Ansatz mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.138 g (92 %)

Schmelzpunkt: 130-132 °C

brauner Feststoff

**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 10.24 (s, 1 H, 5-H), 8.96 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H, 2-H), 8.60 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H, 1-H), 8.56 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 7-H), 8.27 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 10-H), 7.90 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, 8-H), 7.78 (t,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, 9-H), 5.00 (s, 2 H,  $CH_2$ ).

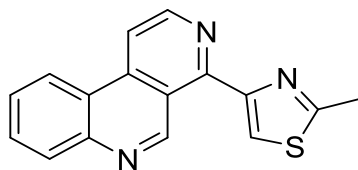
**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 193.6 (C=O), 151.2 (C-4), 150.3 (C-5), 147.0 (C-2), 144.8 (C-6a), 138.6 (C-10b), 131.7 (C-8), 130.4 (C-7), 128.4 (C-9), 122.7 (C-10), 121.5 (C-10a), 119.6 (C-1), 119.4 (C-4a), 34.1 ( $CH_2$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3431, 3046, 1692, 1599, 1557, 1406, 1263, 1079, 851, 768.

**HRMS (EI):**  $m/z$  = 299.9899 (berechnet für  $C_{14}H_9N_2OBr$ : 299.9898).

**HPLC-Reinheit:** 92 % ( $\lambda = 254$  nm), 93 % ( $\lambda = 210$  nm).



**4-(2-Methylthiazol-4-yl)benzo[c][2,7]naphthyridin (97)** $C_{16}H_{11}N_3S$  $M_r = 277.07 \text{ g/mol}$ 

0.150 g (0.500 mmol) **96** werden in 15 mL THF gelöst. Nach der Zugabe von 0.046 g (0.610 mmol) Thioacetamid und 0.214 g (0.655 mmol) Cäsiumcarbonat wird der Ansatz 6 Stunden unter  $N_2$ -Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Danach wird der Ansatz mit 30 mL Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.084 g (61 %)

Schmelzpunkt: 137-139 °C

brauner Feststoff

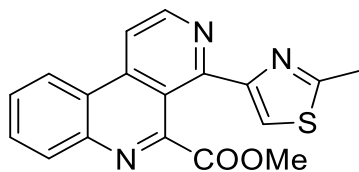
**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 10.44 (s, 1 H, 5-H), 8.95 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H, 2-H), 8.60 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, 7-H), 8.38 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H, 1-H), 8.24 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 10-H), 8.02 (s, 1 H, 5'-H), 7.88 (ddd,  $J = 8.3, 7.2, 1.3$  Hz, 1 H, 8-H), 7.75 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3$  Hz, 1 H, 9-H), 2.89 (s, 3H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.3 (C-2'), 153.9 (C-4), 153.7 (C-4'), 152.8 (C-5), 147.9 (C-2), 145.2 (C-6a), 138.7 (C-10b), 131.0 (C-8), 130.3 (C-7), 127.6 (C-9), 122.9 (C-10), 122.1 (C-10a), 121.6 (C-5'), 119.0 (C-4a), 115.0 (C-1), 19.6 ( $CH_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3424, 2922, 1599, 1557, 1360, 1339, 1168, 1121, 891, 759, 734, 627.

**HRMS (EI):**  $m/z = 277.0674$  (berechnet für  $C_{16}H_{11}N_3S$ : 277.0674).

**HPLC-Reinheit:** 93 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).

**4-(2-Methylthiazol-4-yl)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester (98)** $C_{18}H_{13}N_3O_2S$  $M_r = 335.07 \text{ g/mol}$ 

0.170 g (1.50 mmol) Wasserstoffperoxid-Lösung (30 %) werden mit 0.235 g (2.30 mmol) Methylpyruvat versetzt, auf  $-10^\circ\text{C}$  abgekühlt und 10 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Zeitgleich wird eine weitere Lösung hergestellt, indem 0.417 g (1.50 mmol)  $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$  in 5 mL Wasser gelöst werden. Diese Lösung wird ebenfalls auf  $-10^\circ\text{C}$  abgekühlt und 10 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Im Anschluss daran werden 0.140 g (0.500 mmol) **97** in 2.5 mL Wasser, 7.5 mL Essigsäure und 0.148 g (1.50 mmol) konzentrierter Schwefelsäure (96 %) gelöst. Zu letztgenannter Lösung werden bei  $0^\circ\text{C}$  unter ständigem Rühren die beiden zuvor hergestellten Lösungen über einen Zeitraum von 10 Minuten simultan zugetropft. Das Gemisch wird zwei Stunden bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Dann wird der Ansatz auf Eis gegossen, mit 20 mL Wasser versetzt und mit festem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Dichlormethan (je 30 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand, welcher aus **98** und seinem Dihydro-Derivat besteht (ca. 1:9), wird anschließend mit 0.200 g (2.50 mmol)  $\text{MnO}_2$  und 10 mL Toluol versetzt und zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das  $\text{MnO}_2$  abfiltriert. Das Filtrat wird mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.084 g (50 %)

Schmelzpunkt:  $195\text{--}197^\circ\text{C}$ 

brauner Feststoff

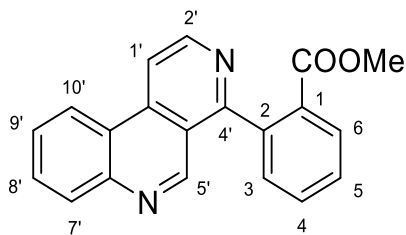
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.95 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.58 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 8.37 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 1-H), 8.33 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 10-H), 7.92 (s, 1 H, 5'-H), 7.90 (t,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 7.81 (t,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 9-H), 3.67 (s, 3 H, Ester- $\text{CH}_3$ ), 2.81 (s, 3 H, Thiazol- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.7 (C=O), 166.2 (C-2'), 155.5 (C-4), 153.4 (C-4'), 151.9 (C-5), 147.4 (C-2), 143.5 (C-6a), 140.3 (C-10b), 131.4 (C-8), 131.0 (C-7), 129.2 (C-9), 122.8 (C-10), 122.5 (C-10a), 119.6 (C-5'), 116.0 (C-4a), 114.2 (C-1), 52.8 (Ester-CH<sub>3</sub>), 19.2 (Thiazol-CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3377, 2923, 2360, 1724, 1637, 1586, 1458, 1437, 1243, 1175, 1028.

**HRMS (EI):**  $m/z$  = 335.0729 (berechnet für  $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ : 335.0728).

**HPLC-Reinheit:** 94 % ( $\lambda$  = 254 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm).

**2-(Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)benzoesäuremethylester (105)** $C_{20}H_{14}N_2O_2$  $M_r = 314.11 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **105** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0.258 g (1.00 mmol) **50** und 0.234 g (1.30 mmol) 2-(Methoxycarbonyl)phenylboronsäure.

Ausbeute: 0.283 g (90 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 154-156 °C

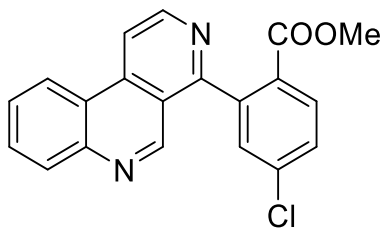
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.08 (s, 1 H, 5'-H), 8.96 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 2'-H), 8.64 (dd,  $J = 8.2, 1.2 \text{ Hz}$ , 1 H, 7'-H), 8.42 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 1'-H), 8.28-8.12 (m, 2 H, 3-, 10'-H), 7.88 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 8'-H), 7.78 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 9'-H), 7.72 (td,  $J = 7.5, 1.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 5-H), 7.65 (td,  $J = 7.7, 1.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 4-H), 7.53 (dd,  $J = 7.5, 1.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 6-H), 3.54 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 164.6 (C=O), 160.0 (C-4'), 149.4 (C-5'), 145.6 (C-2'), 143.4 (C-2), 137.5 (C-6'a), 135.5 (C-10'b), 130.1 (C-8'), 129.1 (C-4), 128.8 (C-7'), 128.7 (C-5), 128.5 (C-1), 128.3 (C-6), 127.1 (C-9'), 125.7 (C-3), 120.9 (C-10'), 120.2 (C-10'a), 117.8 (C-4'a), 112.4 (C-1'), 50.0 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3426, 2945, 1723, 1587, 1436, 1281, 1246, 1177, 1097, 1024, 767, 749.

**HRMS (EI):**  $m/z = 314.1056$  (berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ : 314.1055).

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), > 99 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**2-(Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)-4-chlorbenzoesäuremethylester (106)** $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$  $M_r = 348.78 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **106** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0.258 g (1.00 mmol) **50** und 0.278 g (1.30 mmol) 5-Chlor-2-(methoxycarbonyl)phenylboronsäure.

Ausbeute: 0.299 g (86 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 126-128 °C

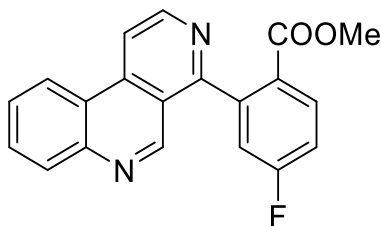
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.06 (s, 1 H, 5'-H), 8.96 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 2'-H), 8.63 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 7'-H), 8.43 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 1'-H), 8.22 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 10'-H), 8.16 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 3-H), 7.88 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.4$  Hz, 1 H, 8'-H), 7.78 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.4$  Hz, 1 H, 9'-H), 7.62 (dd,  $J = 8.5, 2.1$  Hz, 1 H, 5-H), 7.54 (d,  $J = 2.1$  Hz, 1 H, 6-H), 3.54 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 165.8 (C=O), 160.6 (C-4'), 151.1 (C-5'), 147.7 (C-2'), 145.5 (C-2), 141.3 (C-6'a), 138.8 (C-10'b), 137.7 (C-4), 132.3 (C-6), 131.4 (C-8'), 131.2 (C-3), 130.5 (C-7'), 129.5 (C-5), 128.8 (C-1), 127.9 (C-9'), 123.1 (C-10'), 122.2 (C-10'a), 119.8 (C-4'a), 115.0 (C-1'), 52.4 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3432, 2953, 1725, 1605, 1558, 1430, 1286, 1100, 847, 762.

**HRMS (EI):**  $m/z = 348.0659$  (berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$ : 348.0666).

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda = 254$  nm), 93 % ( $\lambda = 210$  nm).

**2-(Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)-4-fluorbenzoesäuremethylester (107)** $C_{20}H_{13}N_2O_2F$  $M_r = 332.10 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **107** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0.258 g (1.00 mmol) **50** und 0.257 g (1.30 mmol) 5-Fluor-2-(methoxycarbonyl)phenylboronsäure.

Ausbeute: 0.289 g (87 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 125-127 °C

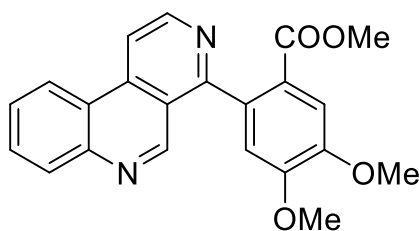
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.05 (s, 1 H, 5'-H), 8.96 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1 H, 2'-H), 8.64 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 7'-H), 8.44 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1 H, 1'-H), 8.28-8.18 (m, 2 H, 10'-, 3-H), 7.88 (ddd,  $J = 8.3, 7.2, 1.3$  Hz, 1 H, 8'-H), 7.78 (ddd,  $J = 8.3, 7.2, 1.3$  Hz, 1 H, 9'-H), 7.33 (ddd,  $J = 8.8, 7.9, 2.6$  Hz, 1 H, 5-H), 7.25 (dd,  $J = 8.6, 2.6$  Hz, 1 H, 6-H), 3.53 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 165.6 (C=O), 163.7 (C-4), 160.7 (C-4'), 151.0 (C-5'), 147.7 (C-2'), 145.6 (C-2), 142.6 (C-6'a), 137.7 (C-10'b), 133.6 (C-6), 131.0 (C-8'), 130.5 (C-7'), 127.9 (C-9'), 126.7 (C-1), 123.0 (C-10'), 122.2 (C-10'a), 119.8 (C-4'a), 118.7 (C-3), 116.4 (C-5), 115.0 (C-1'), 52.3 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3420, 3051, 2953, 1722, 1603, 1583, 1430, 1272, 1121, 889, 835, 765, 623.

**HRMS (EI):**  $m/z = 332.0962$  (berechnet für  $C_{20}H_{13}N_2O_2F$ : 332.0961).

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 86 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**2-(Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)-4,5-dimethoxybenzoesäuremethylester (108)** $C_{22}H_{18}N_2O_4$  $M_r = 374.13 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **108** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0.258 g (1.00 mmol) **50** und 0.312 g (1.30 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-(methoxycarbonyl)phenylboronsäure.

Ausbeute: 0.273 g (73 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 170-172 °C

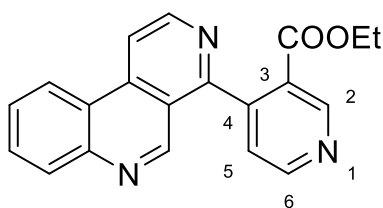
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.07 (s, 1 H, 5'-H), 8.96 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 2'-H), 8.64 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, 7'-H), 8.41 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 1'-H), 8.21 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, 10'-H), 7.87 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 8'-H), 7.77 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 9'-H), 7.72 (s, 1 H, 6-H), 6.97 (s, 1 H, 3-H), 4.06 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.49 (s, 3 H, Ester- $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.0 (C=O), 162.1 (C-4'), 152.1 (C-4), 151.6 (C-5'), 148.9 (C-5), 147.6 (C-2'), 145.4 (C-2), 137.5 (C-6'a), 133.8 (C-10'b), 130.8 (C-8'), 130.3 (C-7'), 127.7 (C-9'), 123.0 (C-10'), 122.3 (C-10'a), 122.2 (C-1), 120.1 (C-4'a), 114.4 (C-3), 113.4 (C-6), 113.0 (C-1'), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.9 (Ester- $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3400, 3015, 2946, 1709, 1600, 1556, 1518, 1429, 1359, 1274, 1212, 1024, 991, 753, 620.

**HRMS (EI):**  $m/z = 374.1252$  (berechnet für  $C_{22}H_{18}N_2O_4$ : 374.1267).

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 94 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**4-(Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)nicotinsäureethylester (113)** $C_{20}H_{15}N_3O_2$  $M_r = 329.12 \text{ g/mol}$ 

In einem trockenen, stickstoffgefluteten 25 mL Schlenkkolben werden 1.07 mL (1.07 mmol)  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (1.0 M in THF) vorgelegt und auf  $-40^\circ\text{C}$  gekühlt. Hierzu werden 0.130 mL (1.07 mmol) frisch destilliertes  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  tropfenweise zugegeben und weitere 10 Minuten bei  $-40^\circ\text{C}$  gerührt. Zu diesem Gemisch wird dann eine Lösung von 0.147 g (0.970 mmol) Nicotinsäureethylester (**109**) in wasserfreiem THF (3 mL) unter Rühren über zwei Minuten zugetropft. Nachdem der Ansatz weitere 20 Minuten bei  $-40^\circ\text{C}$  gerührt wurde, werden 1.07 mL (1.07 mmol) einer Lösung von wasserfreiem  $\text{ZnCl}_2$  in wasserfreiem THF hinzugegeben. Der Ansatz wird weitere 30 Minuten bei  $-40^\circ\text{C}$  gerührt. Danach wird eine Lösung von 0.029 g (0.050 mmol)  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 0.023 g (0.100 mmol),  $\text{P}(2\text{-furyl})_3$  und 0.200 g (0.780 mmol) **50** in THF (8 mL) zu dem Gemisch tropfenweise hinzugegeben. Der Ansatz wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Danach werden 10 mL gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben und dreimal mit Ethylacetat (je 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 3:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.182 g (71 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 128-130  $^\circ\text{C}$ 

**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.42 (d, 1 H, 6-H), 9.02 (s, 1 H, 5'-H), 8.99-8.93 (m, 2 H, 2-, 2'-H), 8.64 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 7'-H), 8.47 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 1'-H), 8.23 (d,  $J = 8.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 10'-H), 7.90 (t,  $J = 7.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 8'-H), 7.80 (t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 1 H, 9'-H), 7.50 (d,  $J = 4.7 \text{ Hz}$ , 1 H, 5-H), 4.02 (q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 0.89 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 164.8 (C=O), 159.2 (C-4'), 152.8 (C-6), 151.9 (C-5'), 150.4 (C-2'), 147.6 (C-2), 147.0 (C-4), 145.4 (C-6'a), 137.6 (C-10'b), 131.1 (C-8'), 130.5

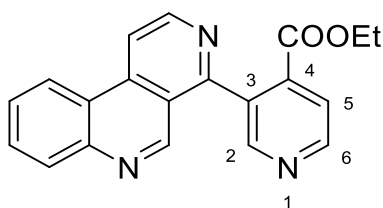


(C-7'), 128.1 (C-9'), 126.2 (C-3), 125.2 (C-5), 122.9 (C-10'), 121.9 (C-10'a), 119.4 (C-4'a), 115.3 (C-1'), 61.4 (CH<sub>2</sub>), 13.6 (CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3433, 2925, 1715, 1600, 1592, 1363, 1230, 1077, 785, 761, 621.

**HRMS (EI):**  $m/z$  = 329.1150 (berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 329.1164).

**HPLC-Reinheit:** 98 % ( $\lambda$  = 254 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm).

**3-(Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)isonicotinsäureethylester (114)** $C_{20}H_{15}N_3O_2$  $M_r = 329.12 \text{ g/mol}$ 

In einem trockenen, stickstoffgefluteten 25 mL Schlenkkolben werden 1.07 mL (1.07 mmol)  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (1.0 M in THF) vorgelegt und auf  $-40^\circ\text{C}$  gekühlt. Hierzu wird eine Lösung aus 0.147 g (0.970 mmol) Isonicotinsäureethylester (**110**) in wasserfreiem THF (3 mL) unter Rühren über zwei Minuten hinzuge tropft. Nachdem der Ansatz weitere 20 Minuten bei  $-40^\circ\text{C}$  gerührt wurde, werden 1.07 mL (1.07 mmol) einer Lösung von wasserfreiem  $\text{ZnCl}_2$  in wasserfreiem THF hinzugegeben. Der Ansatz wird weitere 30 Minuten bei  $-40^\circ\text{C}$  gerührt. Danach wird eine Lösung von 0.029 g (0.050 mmol)  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ , 0.023 g (0.100 mmol),  $\text{P}(2\text{-furyl})_3$  und 0.200 g (0.780 mmol) **50** in THF (8 mL) zu dem Gemisch tropfenweise zugegeben. Der Ansatz wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Danach werden 10 mL gesättigte  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lösung zugegeben und dreimal mit Ethylacetat (je 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 3:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.195 g (76 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt:  $134\text{--}136^\circ\text{C}$ 

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.09 (s, 1 H, 5'-H), 9.01-8.93 (m, 2 H, 2'-, 6-H), 8.88 (s, 1 H, 2-H), 8.66 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 7'-H), 8.48 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 1'-H), 8.24 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 10'-H), 8.02 (d,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ , 1 H, 5-H), 7.91 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 8'-H), 7.81 (ddd,  $J = 8.3, 7.2, 1.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 9'-H), 4.01 (q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 0.86 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

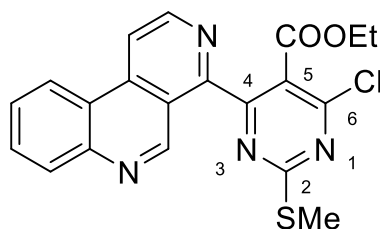
**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 165.1 (C=O), 158.4 (C-4'), 151.8 (C-2), 151.2 (C-5'), 150.8 (C-2'), 147.8 (C-6), 145.5 (C-3), 138.4 (C-6'a), 137.8 (C-10'b), 133.3 (C-4), 131.2 (C-8'), 130.6 (C-7'), 128.1 (C-9'), 123.6 (C-5), 123.0 (C-10'), 122.0 (C-10'a), 120.3 (C-4'a), 115.2 (C-1'), 61.8 ( $\text{CH}_2$ ), 13.7 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3416, 2983, 1719, 1601, 1561, 1365, 1298, 1255, 1101, 845, 774, 668.

**HRMS (EI):**  $m/z$  = 329.1153 (berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>: 329.1164).

**HPLC-Reinheit:** 98 % ( $\lambda$  = 254 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm).

**4-(Benzo[c][2,7]naphthyridin-4-yl)-6-chlor-2-(methylthio)pyrimidin-5-carbonsäureethylester (119)**



$C_{20}H_{15}N_4O_2SCl$

$M_r = 410.06 \text{ g/mol}$

In einem trockenen, stickstoffgefluteten 25 mL Schlenkkolben werden 2.20 mL (2.20 mmol)  $TMPMgCl \cdot LiCl$  (1.0 M in THF) vorgelegt und auf  $-40^\circ C$  gekühlt. Hierzu wird eine Lösung aus 0.466 g (2.00 mmol) 4-Chlor-2-methylthio-5-pyrimidincarbonsäureethylester (**118**) in wasserfreiem THF (3 mL) unter Rühren über zwei Minuten zugetropft. Nachdem der Ansatz weitere 20 Minuten bei  $-40^\circ C$  gerührt wurde, werden 2.20 mL (2.20 mmol) einer Lösung aus wasserfreiem  $ZnCl_2$  in wasserfreiem THF hinzugegeben. Der Ansatz wird 30 Minuten bei  $-40^\circ C$  gerührt. Danach wird eine Lösung aus 0.058 g (0.100 mmol)  $Pd(dba)_2$ , 0.046 g (0.200 mmol),  $P(2\text{-furyl})_3$  und 0.464 g (1.80 mmol) **50** in trockenem THF (11 mL) zu dem Gemisch portionsweise zugegeben. Der Ansatz wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und weitere 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Danach werden 10 mL gesättigte  $NH_4Cl$ -Lösung zugegeben und dreimal mit Ethylacetat (je 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.324 g (43 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt:  $153\text{-}155^\circ C$

**$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.89 (s, 1 H, 5'-H), 8.92 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 2'-H), 8.61 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, 7'-H), 8.52 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 1'-H), 8.26 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, 10'-H), 7.92 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 8'-H), 7.79 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 9'-H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $CH_2$ ), 2.64 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ).

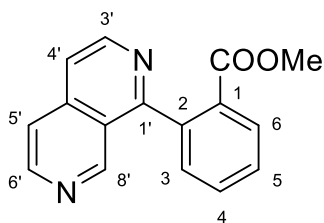
**$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 173.4 (C-2), 164.5 (C=O), 163.4 (C-4), 159.5 (C-6), 154.5 (C-4'), 150.8 (C-5'), 146.9 (C-2'), 145.2 (C-6'a), 138.7 (C-10'b), 131.4 (C-8'), 130.5 (C-

7'), 128.1 (C-9'), 123.1 (C-5), 122.8 (C-10'), 121.8 (C-10'a), 119.5 (C-4'a), 117.0 (C-1'), 62.1 (CH<sub>2</sub>), 14.6 (SCH<sub>3</sub>), 13.8 (Ester-CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3433, 2927, 1733, 1599, 1544, 1493, 1219, 1079, 779, 631.

**HRMS (EI):** m/z = 410.0601 (berechnet für C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>SCl: 410.0604).

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda$  = 254 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm).

**2-(2,7-Naphthyridin-1-yl)benzoesäuremethylester (120)** $C_{16}H_{12}N_2O_2$  $M_r = 264.09 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **120** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0.208 g (1.00 mmol) **51** und 0.234 g (1.30 mmol) 2-(Methoxycarbonyl)phenylboronsäure.

Ausbeute: 0.224 g (85 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 146-148 °C

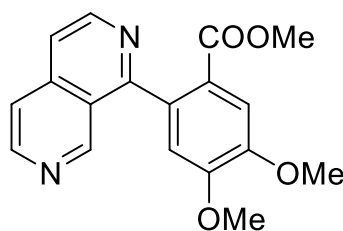
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.06 (s, 1 H, 8'-H), 8.75 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 3'-H), 8.71 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 6'-H), 8.18 (dd,  $J = 7.8, 1.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 6-H), 7.73-7.60 (m, 4 H, 4'-, 5'-, 4-, 5-H), 7.51 (dd,  $J = 7.8, 1.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 3-H), 3.54 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.7 (C=O), 162.5 (C-1'), 152.2 (C-8'), 146.7 (C-6'), 145.9 (C-3'), 139.4 (C-4'a), 138.8 (C-2), 132.3 (C-4), 131.0 (C-6), 130.9 (C-5), 130.6 (C-1), 129.3 (C-3), 122.8 (C-8'a), 119.4 (C-5'), 118.5 (C-4'), 52.2 ( $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3429, 2924, 1725, 1604, 1557, 1429, 1286, 1265, 1100, 847, 762, 756, 527.

**HRMS (EI):**  $m/z = 264.0898$  (berechnet für  $C_{16}H_{12}N_2O_2$ : 264.0899).

**HPLC-Reinheit:** 97 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), > 99 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**2-(2,7-Naphthyridin-1-yl)-4,5-dimethoxybenzoesäuremethylester (121)** $C_{18}H_{16}N_2O_4$  $M_r = 324.11 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **121** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift C unter Verwendung von 0.208 g (1.00 mmol) **51** und 0.312 g (1.30 mmol) 4,5-Dimethoxy-2-(methoxycarbonyl)phenylboronsäure.

Ausbeute: 0.249 g (77 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 172-174 °C

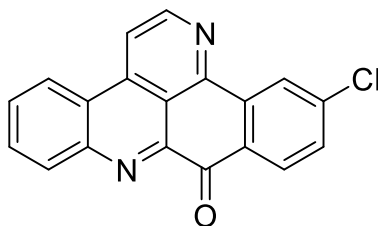
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.03 (s, 1 H, 8'-H), 8.75 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 3'-H), 8.71 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 6'-H), 7.74-7.69 (m, 2 H, 4'-, 3-H), 7.66 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 5'-H), 6.94 (s, 1 H, 6-H), 4.05 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.93 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.49 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.0 (C=O), 162.5 (C-1'), 152.2 (C-8'), 152.1 (C-4), 149.0 (C-5), 146.6 (C-6'), 145.8 (C-3'), 138.6 (C-4'a), 133.5 (C-2), 123.1 (C-8'a), 122.3 (C-1), 119.2 (C-5'), 118.4 (C-4'), 113.2 (C-6), 112.9 (C-3), 56.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.2 ( $\text{OCH}_3$ ), 51.9 (Ester- $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3412, 2963, 1715, 1614, 1597, 1520, 1364, 1271, 1206, 1004, 850, 774, 635.

**HRMS (EI):**  $m/z = 324.1102$  (berechnet für  $C_{18}H_{16}N_2O_4$ : 324.1100).

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 95 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**12-Chlor-9H-benzo[*b*]pyrido[4,3,2-*mn*]acridin-9-on (122)** $C_{19}H_9N_2OCl$  $M_r = 316.04 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **122** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift D unter Verwendung von 0.135 g (0.388 mmol) **106** und 0.854 mL (0.854 mmol) TMPMgCl·LiCl (1.0 M in THF).

Ausbeute: 0.048 g (39 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: &gt; 300 °C

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.10 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.67 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.64 (d,  $J = 8.2 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.50-8.43 (m, 2 H), 8.02 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.4 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.94 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.4 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.66 (dd,  $J = 8.3, 2.1 \text{ Hz}$ , 1 H).

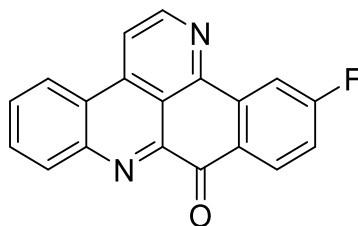
**$^{13}\text{C-NMR}$ :** wegen extrem geringer Löslichkeit nicht messbar.

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3427, 3057, 1681, 1599, 1585, 1438, 1384, 1307, 1258, 1145, 1049, 881, 763.

**HRMS (EI):**  $m/z = 316.0398$  (berechnet für  $C_{19}H_9N_2OCl$ : 316.0403).

**HPLC-Reinheit:** 98 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 93 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).



**12-Fluor-9H-benzo[*b*]pyrido[4,3,2-*mn*]acridin-9-on (123)** $C_{19}H_9N_2OF$  $M_r = 300.07 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **123** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift D unter Verwendung von 0.085 g (0.256 mmol) **107** und 0.563 mL (0.563 mmol) TMPMgCl·LiCl (1.0 M in THF).

Ausbeute: 0.024 g (31 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: &gt; 300 °C

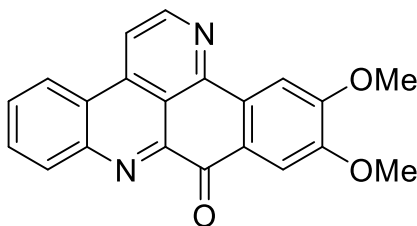
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.07 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.70-8.58 (m, 2 H), 8.57-8.49 (m, 2 H), 8.44 (d,  $J = 6.0 \text{ Hz}$ , 1 H), 8.00 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.92 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1 H), 7.40-7.32 (m, 1 H).

**$^{13}\text{C-NMR}$ :** wegen extrem geringer Löslichkeit nicht messbar.

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3426, 2923, 1680, 1605, 1594, 1578, 1558, 1387, 1319, 1260, 1233, 1190, 1049, 886, 764, 751, 603.

**HRMS (EI):**  $m/z = 300.0692$  (berechnet für  $C_{19}H_9N_2OF$ : 300.0699).

**HPLC-Reinheit:** 97 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), > 99 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**11,12-Dimethoxy-9*H*-benzo[*b*]pyrido[4,3,2-*mn*]acridin-9-on (124)** $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$  $M_r = 342.10 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **124** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift D unter Verwendung von 0.119 g (0.318 mmol) **106** und 0.704 mL (0.704 mmol) TMPMgCl·LiCl (1.0 M in THF).

Ausbeute: 0.036 g (33 %)

oranger Feststoff

Schmelzpunkt: 295-297 °C

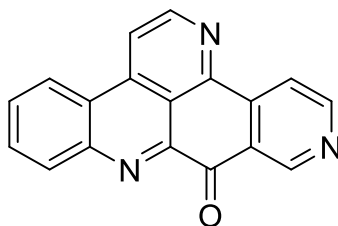
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.85 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.55 (dd,  $J = 8.3, 0.9 \text{ Hz}$ , 1 H, 4-H), 8.51 (dd,  $J = 8.3, 1.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 8.19 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1 H, 3-H), 8.14 (s, 1 H, 13-H), 7.93 (ddd,  $J = 8.3, 7.0, 1.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 6-H), 7.83 (ddd,  $J = 8.2, 7.0, 1.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 5-H), 7.80 (s, 1 H, 10-H), 4.11 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.08 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 180.9 (C=O), 154.7 (C-12), 151.6 (C-11), 150.4 (C-13b), 148.6 (C-2), 147.1 (C-8a), 145.8 (C-7a), 137.5 (C-3a), 132.9 (C-7), 131.4 (C-6), 131.3 (C-13a), 130.1 (C-5), 126.8 (C-9a), 123.3 (C-3b), 122.8 (C-4), 116.5 (C-13c), 114.8 (C-3), 109.6 (C-13), 106.8 (C-10), 56.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.4 ( $\text{OCH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3441, 2922, 1635, 1588, 1513, 1373, 1311, 1249, 1214, 1026, 767, 751.

**HRMS (EI):**  $m/z = 342.0995$  (berechnet für  $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_3$ : 342.1004).

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), > 99 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**9H-Chinolin[4,3,2-de][1,8]phenanthrolin-9-on (125)** $C_{18}H_9N_3O$  $M_r = 283.07 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **125** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift D unter Verwendung von 0.120 g (0.365 mmol) **113** und 0.803 mL (0.803 mmol) TMPMgCl·LiCl (1.0 M in THF).

Ausbeute: 0.032 g (31 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: > 300 °C (Lit.<sup>[97]</sup> > 260 °C)

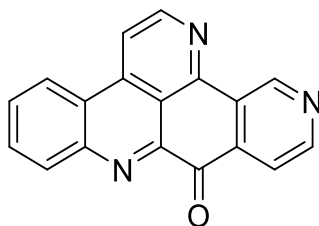
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 9.66 (s, 1 H, 10-H), 9.13 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 2-H), 9.06 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1 H, 12-H), 8.70-8.59 (m, 3 H, 4-, 7-, 13-H), 8.53 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 3-H), 8.02 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.4$  Hz, 1 H, 6-H), 7.95 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3$  Hz, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 181.6 (C=O), 155.2 (C-12), 150.7 (C-10), 149.1 (C-2), 148.2 (C-13b), 146.0 (C-13a), 145.7 (C-8a), 142.4 (C-7a), 137.9 (C-3a), 133.3 (C-7), 132.0 (C-6), 130.9 (C-5), 126.2 (C-9a), 123.2 (C-3b), 122.9 (C-4), 118.5 (C-13), 118.1 (C-13c), 117.3 (C-3).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3426, 2854, 1677, 1608, 1593, 1571, 1422, 1392, 1262, 1054, 945, 778, 734.

**HRMS (EI):**  $m/z = 283.0747$  (berechnet für  $C_{18}H_9N_3O$ : 283.0746).

**HPLC-Reinheit:** 96 % ( $\lambda = 254$  nm), 98 % ( $\lambda = 210$  nm).

**9H-Chinolin[4,3,2-de][1,9]phenanthrolin-9-on (126)** $C_{18}H_9N_3O$  $M_r = 283.07 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **126** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift D unter Verwendung von 0.168 g (0.511 mmol) **114** und 1.12 mL (1.12 mmol) TMPMgCl·LiCl (1.0 M in THF).

Ausbeute: 0.049 g (34 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: > 300 °C (Lit.<sup>[43]</sup> > 300 °C)

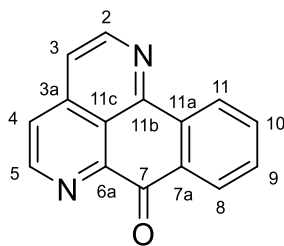
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, MeOD-*d*<sub>3</sub> : CDCl<sub>3</sub> = 3:1):**  $\delta$  (ppm) = 10.16 (s, 1 H, 13-H), 9.17 (d,  $J$  = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 8.99 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H, 11-H), 8.78 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1 H, 4-H), 8.64-8.56 (m, 2 H, 3-, 7-H), 8.28 (d,  $J$  = 5.1 Hz, 1 H, 10-H), 8.08 (ddd,  $J$  = 8.4, 7.2, 1.4 Hz, 1 H, 6-H), 8.02 (ddd,  $J$  = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, MeOD-*d*<sub>3</sub> : CDCl<sub>3</sub> = 3:1):**  $\delta$  (ppm) = 181.4 (C=O), 151.8 (C-13), 149.3 (C-11), 148.7 (C-13b), 148.5 (C-2), 145.7 (C-8a), 145.6 (C-7a), 138.3 (C-9a), 137.2 (C-3a), 132.7 (C-7), 132.3 (C-6), 131.4 (C-5), 129.7 (C-13a), 123.9 (C-3b), 123.3 (C-4), 120.3 (C-10), 117.3 (C-13c), 116.6 (C-3).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3425, 2923, 1735, 1677, 1593, 1571, 1421, 1392, 1262, 945, 777, 734, 716, 606.

**HRMS (EI):**  $m/z$  = 283.0732 (berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O: 283.0746).

**HPLC-Reinheit:** 97 % ( $\lambda$  = 254 nm), > 99 % ( $\lambda$  = 210 nm).

**7H-Naphtho[1,2,3-ij][2,7]naphthyridin-7-on (14, Sampangin)** $C_{15}H_8N_2O$  $M_r = 232.10 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **14** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift D unter Verwendung von 0.180 g (0.682 mmol) **120** und 1.50 mL (1.50 mmol) TMPMgCl·LiCl (1.0 M in THF).

Ausbeute: 0.055 g (35 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 212-214 °C (Lit.<sup>[48]</sup> 216-218 °C)

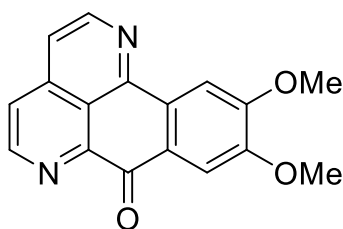
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 9.14 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, 5-H), 8.89 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 2-H), 8.84 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1 H, 11-H), 8.48 (dd,  $J = 7.8, 1.4$  Hz, 1 H, 8-H), 7.94 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, 4-H), 7.85 (td,  $J = 7.6, 1.4$  Hz, 1 H, 9-H), 7.73 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 3-H), 7.71 (td,  $J = 7.7, 1.3$  Hz, 1 H, 10-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 182.1 (C=O), 151.3 (C-11b), 148.5 (C-5), 148.0 (C-6a), 147.4 (C-2), 138.7 (C-11a), 135.5 (C-3a), 134.7 (C-8), 132.4 (C-7a), 131.4 (C-11), 128.6 (C-10), 125.4 (C-9), 123.5 (C-4), 119.8 (C-11c), 119.2 (C-3).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3431, 3045, 1671, 1612, 1594, 1381, 1325, 1273, 1227, 877, 756, 722, 595.

**HRMS (EI):**  $m/z = 232.0633$  (berechnet für  $C_{15}H_8N_2O$ : 232.0637).

**HPLC-Reinheit:** 99 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).

**9,10-Dimethoxy-7*H*-naphtho[1,2,3-*ij*][2,7]naphthyridin-7-on (128)** $C_{17}H_{12}N_2O_3$  $M_r = 292.10 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **128** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift D unter Verwendung von 0.210 g (0.648 mmol) **121** und 1.43 mL (1.43 mmol) TMPMgCl·LiCl (1.0 M in THF).

Ausbeute: 0.068 g (36 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 291-293 °C

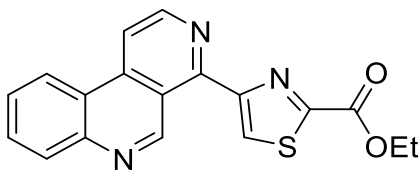
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.11 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, 5-H), 8.81 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 2-H), 8.23 (s, 1 H, 8-H), 7.89 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, 4-H), 7.88 (s, 1 H, 11-H), 7.67 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 3-H), 4.15 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ), 4.09 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 181.0 (C=O), 154.6 (C-10), 151.8 (C-9), 151.3 (C-11b), 148.4 (C-5), 148.3 (C-6a), 147.2 (C-2), 138.5 (C-11a), 130.6 (C-3a), 126.8 (C-7a), 123.3 (C-4), 119.4 (C-11c), 118.7 (C-3), 109.6 (C-8), 106.6 (C-11), 56.5 ( $\text{OCH}_3$ ), 56.5 ( $\text{OCH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3426, 2965, 1668, 1614, 1585, 1509, 1374, 1284, 1212, 1110, 1008, 878, 772.

**HRMS (EI):**  $m/z = 292.0849$  (berechnet für  $C_{17}H_{12}N_2O_3$ : 292.0848).

**HPLC-Reinheit:** 98 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), > 99 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**4-[2-(Ethoxycarbonyl)thiazol-4-yl]benzo[c][2,7]naphthyridin (133)** $C_{18}H_{13}N_3O_2S$  $M_r = 335.07 \text{ g/mol}$ 

0.300 g (1.00 mmol) **96** werden in 5 mL DMF gelöst. Nach der Zugabe von 0.173 g (1.30 mmol) Ethylthiooxamat wird der Ansatz vier Tage unter  $N_2$ -Atmosphäre bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Ansatz mit 50 mL Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.078 g (24 %)

Schmelzpunkt: 133-135 °C

brauner Feststoff

**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 10.47 (s, 1 H, 5-H), 8.94 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 2-H), 8.58 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 7-H), 8.51 (s, 1 H, 5'-H), 8.41 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 1-H), 8.24 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, 10-H), 7.88 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, 8-H), 7.75 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 9-H), 4.55 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2 H,  $CH_2$ ), 1.50 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3 H,  $CH_3$ ).

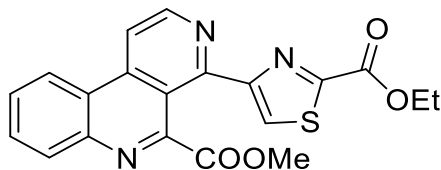
**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 160.2 (C-2'), 158.7 (C=O), 156.5 (C-4), 152.4 (C-4'), 152.3 (C-5), 147.8 (C-2), 145.2 (C-6a), 138.7 (C-10b), 131.1 (C-8), 130.4 (C-7), 127.8 (C-9), 127.7 (C-5'), 122.9 (C-10), 121.9 (C-10a), 119.1 (C-4a), 115.7 (C-1), 63.0 ( $CH_2$ ), 14.4 ( $CH_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3437, 2361, 1731, 1595, 1362, 1255, 1083, 763, 623.

**HRMS (EI):**  $m/z = 335.0729$  (berechnet für  $C_{18}H_{13}N_3O_2S$ : 335.0728).

**HPLC-Reinheit:** 97 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).

**4-[2-(Ethoxycarbonyl)thiazol-4-yl]benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbonsäuremethylester  
(134)**



$C_{20}H_{15}N_3O_4S$

$M_r = 393.08 \text{ g/mol}$

0.105 g (0.930 mmol) Wasserstoffperoxid-Lösung (30 %) werden mit 0.143 g (1.40 mmol) Methylpyruvat versetzt, auf  $-10^\circ\text{C}$  abgekühlt und 10 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Zeitgleich wird eine weitere Lösung hergestellt, indem 0.261 g (0.930 mmol)  $\text{FeSO}_4 \times 7 \text{ H}_2\text{O}$  in 5 mL Wasser gelöst werden. Diese Lösung wird ebenfalls auf  $-10^\circ\text{C}$  abgekühlt und 10 Minuten bei gleicher Temperatur gerührt. Im Anschluss daran werden 0.105 g (0.310 mmol) **133** in 2.5 mL Wasser, 7.5 mL Essigsäure und 0.092 g (0.930 mmol) konzentrierter Schwefelsäure (96 %) gelöst. Zu letztgenannter Lösung werden bei  $0^\circ\text{C}$  unter Rühren die beiden zuvor hergestellten Lösungen über einen Zeitraum von 10 Minuten simultan zugetropft. Das Gemisch wird zwei Stunden bei  $0^\circ\text{C}$  gerührt. Dann wird das Gemisch auf Eis gegossen, mit 20 mL Wasser versetzt und mit festem  $\text{K}_2\text{CO}_3$  neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Dichlormethan (je 30 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand, welcher aus **134** und dessen Dihydro-Derivat besteht (ca. 1:9), wird anschließend mit 0.200 g (2.50 mmol)  $\text{MnO}_2$  und 10 mL Toluol versetzt und zwei Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wird das  $\text{MnO}_2$  abfiltriert. Das Filtrat wird mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.101 g (83 %)

Schmelzpunkt:  $191\text{--}193^\circ\text{C}$

brauner Feststoff

**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.95 (d,  $J = 4.6 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.57 (d,  $J = 7.9 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 8.46–8.39 (m, 2 H, 1-, 5'-H), 8.32 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1 H, 10-H), 7.90 (t,  $J = 7.5 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 7.80 (t,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1 H, 9-H), 4.52 (q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 2 H,  $\text{CH}_2$ ), 3.71 (s, 3 H,  $\text{CH}_3$ ), 1.47 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 3 H,  $\text{CH}_3$ ).

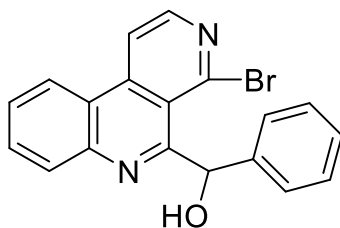


**$^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 166.8 (C=O, Methylester), 160.0 (C-2'), 158.3 (C=O, Ethylester), 157.9 (C-4), 152.4 (C-4'), 151.3 (C-5), 147.4 (C-2), 143.4 (C-6a), 140.2 (C-10b), 131.5 (C-8), 130.9 (C-7), 129.3 (C-9), 125.9 (C-5'), 122.8 (C-10), 122.4 (C-10a), 116.0 (C-4a), 115.1 (C-1), 63.0 ( $\text{CH}_2$ ), 53.1 ( $\text{CH}_3$ , Methylester), 14.4 ( $\text{CH}_3$ , Ethylester) .

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3397, 2950, 1718, 1587, 1467, 1245, 1089, 1025, 754.

**HRMS (EI):**  $m/z$  = 393.0784 (berechnet für  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ : 393.0783).

**HPLC-Reinheit:** 95 % ( $\lambda$  = 254 nm), 96 % ( $\lambda$  = 210 nm).

**(4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-yl)-(phenyl)methanol (**137**)** $C_{19}H_{13}N_2OBr$  $M_r = 364.02 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **137** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0.150 g (0.581 mmol) **50**, 0.640 mL (0.640 mmol)  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (1.0 M in THF) und 0.065 mL (0.640 mmol) Benzaldehyd.

Ausbeute: 0.106 g (50 %)

beiger Feststoff

Schmelzpunkt: 188-190 °C

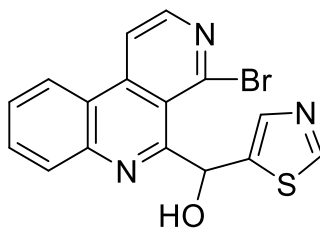
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.58 (d,  $J = 5.5 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.54 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 7-H), 8.43 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 1-H), 8.26 (d,  $J = 8.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 10-H), 7.95 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 8-H), 7.81 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3 \text{ Hz}$ , 1 H, 9-H), 7.54 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1 H, CH), 7.23-7.10 (m, 5 H,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ ), 6.44 (d,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1 H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 158.8 (C-5), 147.4 (C-2), 143.2 (C-4), 142.5 (C-6a), 142.3 (C-1'), 141.6 (C-10b), 132.1 (C-8), 129.7 (C-7), 128.7 (C-9), 128.6 (C-2', -6'), 128.3 (C-3', -5'), 127.9 (C-4'), 123.0 (C-10), 122.0 (C-10a), 120.9 (C-4a), 115.8 (C-1), 72.9 (CH).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3424, 2856, 1591, 1551, 1391, 1201, 1164, 1113, 1089, 945, 763.

**HRMS (EI):**  $m/z = 364.0206$  (berechnet für  $C_{19}H_{13}N_2OBr$ : 364.0211).

**HPLC-Reinheit:** 95 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), > 99 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**(4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-yl)(thiazol-5-yl)methanol (138)** $C_{16}H_{10}N_3OSBr$  $M_r = 370.97 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **138** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0.433 g (1.68 mmol) **50**, 1.84 mL (1.84 mmol)  $\text{TMPMgCl} \cdot \text{LiCl}$  (1.0 M in THF) und 0.174 mL (2.02 mmol) 5-Thiazolcarbaldehyd.

Ausbeute: 0.386 g (61 %)

beige-gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 185-187 °C

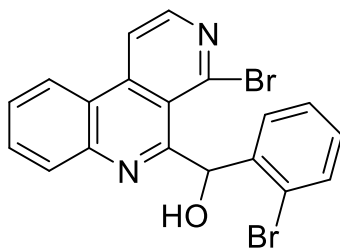
**$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{MeOD-}d_3$  :  $\text{CDCl}_3 = 1:2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.85 (s, 1 H, 2'-H), 8.70 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, 7-H), 8.68-8.62 (m, 2 H, 1-, 2-H), 8.28 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 10-H), 8.00 (ddd,  $J = 8.3, 7.2, 1.2$  Hz, 1 H, 8-H), 7.92-7.82 (m, 2 H, 9-H, CH), 7.53 (s, 1 H, OH).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (100 MHz,  $\text{MeOD-}d_3$  :  $\text{CDCl}_3 = 1:2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 157.0 (C-5), 154.9 (C-2'), 147.3 (C-2), 142.9 (C-4), 142.6 (C-6a), 142.4 (C-10b), 140.8 (C-4'), 140.7 (C-5'), 132.3 (C-8), 129.5 (C-7), 129.2 (C-9), 123.4 (C-10), 122.1 (C-10a), 120.1 (C-4a), 116.6 (C-1), 66.4 (CH).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3422, 1586, 1541, 1391, 1300, 1254, 1039, 989, 876, 762.

**HRMS (EI):**  $m/z = 370.9715$  (berechnet für  $C_{16}H_{10}N_3OSBr$ : 370.9728).

**HPLC-Reinheit:** 92 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), > 99 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**(4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)(2-bromphenyl)methanol (139)**C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OBr<sub>2</sub>M<sub>r</sub> = 441.93 g/mol

Die Darstellung von **139** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0.300 g (1.16 mmol) **50**, 1.28 mL (1.28 mmol) TMPMgCl·LiCl (1.0 M in THF) und 0.176 mL (1.51 mmol) 2-Brombenzaldehyd.

Ausbeute: 0.265 g (52 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 214-216 °C

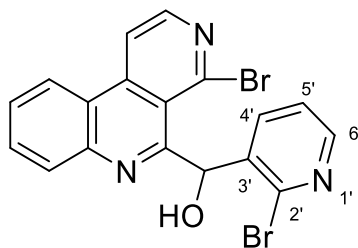
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.63-8.55 (m, 2 H, 2-, 7-H), 8.47 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 1-H), 8.27 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 10-H), 7.97 (ddd, *J* = 8.0, 7.1, 1.3 Hz, 1 H, 8-H), 7.84 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.69 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1 H, 3'-H), 7.56 (d, *J* = 6.7 Hz, 1 H, CH), 7.09 (td, *J* = 7.7, 1.7 Hz, 1 H, 5'-H), 6.93 (td, *J* = 7.6, 1.3 Hz, 1 H, 4'-H), 6.48 (d, *J* = 6.8 Hz, 1 H, OH), 6.16 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1 H, 6'-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 157.7 (C-5), 147.6 (C-2), 142.9 (C-4), 142.5 (C-6a), 142.1 (C-10b), 141.8 (C-1'), 133.7 (C-3'), 132.2 (C-8), 129.8 (C-7), 129.4 (C-9), 128.9 (C-4'), 127.9 (C-5'), 127.6 (C-6'), 126.6 (C-2'), 123.0 (C-10), 122.1 (C-10a), 121.1 (C-4a), 115.9 (C-1), 72.8 (CH).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3426, 1589, 1545, 1392, 1296, 1042, 994, 762.

**HRMS (EI):** *m/z* = 443.9308 (berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OBr<sub>2</sub>: 441.9316).

**HPLC-Reinheit:** 98 % (λ = 254 nm), > 99 % (λ = 210 nm).

**(4-Brombenzo[*c*][2,7]naphthyridin-5-yl)(2-brompyridin-3-yl)methanol (140)**C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OBr<sub>2</sub>M<sub>r</sub> = 442.93 g/mol

Die Darstellung von **140** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0.400 g (1.55 mmol) **50**, 1.71 mL (1.71 mmol) TMPMgCl·LiCl (1.0 M in THF) und 0.346 mg (1.86 mmol) 2-Brom-3-pyridincarbaldehyd.

Ausbeute: 0.451 g (66 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 201-203 °C

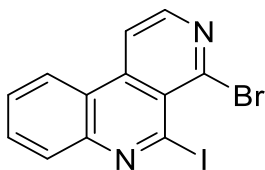
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.64 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 2-H), 8.60 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H, 7-H), 8.50 (d, *J* = 5.6 Hz, 1 H, 1-H), 8.32-8.19 (m, 2 H, 6'-, 10-H), 7.99 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H, 8-H), 7.87 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H, 9-H), 7.53 (s, 1 H, CH), 6.96 (dd, *J* = 7.6, 4.7 Hz, 1 H, 5'-H), 6.59 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1 H, 4'-H), 6.40 (s, 1 H, OH).

**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 156.5 (C-5), 148.9 (C-6'), 147.8 (C-2), 146.2 (C-4), 142.7 (C-6a), 142.1 (C-10b), 141.5 (C-2'), 140.2 (C-3'), 135.8 (C-4'), 132.4 (C-8), 129.8 (C-7), 129.2 (C-9), 123.1 (C-10), 122.8 (C-5'), 122.2 (C-10a), 120.8 (C-4a), 116.0 (C-1), 72.3 (CH).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3406, 1588, 1560, 1546, 1393, 1050, 994, 762.

**HRMS (EI):** *m/z* = 442.9265 (berechnet für C<sub>18</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>OBr<sub>2</sub>: 442.9269).

**HPLC-Reinheit:** 96 % (λ = 254 nm), > 99 % (λ = 210 nm).

**4-Brom-5-iodbenzo[*c*][2,7]naphthyridin (141)** $C_{12}H_6N_2IBr$  $M_r = 383.88 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **141** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0.300 g (1.16 mmol) **50**, 1.28 mL (1.28 mmol) TMPMgCl·LiCl (1.0 M in THF) und 1.51 mL (1.51 mmol) I<sub>2</sub>-Lösung (1.0 M in THF).

Ausbeute: 0.316 g (71 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 141-143 °C

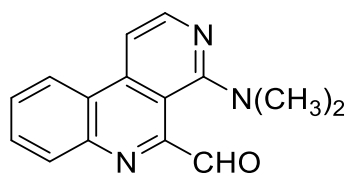
**<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 8.60 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, 2-H), 8.41 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 7-H), 8.33 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, 1-H), 8.09 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 10-H), 7.83 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 8-H), 7.74 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1 H, 9-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (ppm) = 147.0 (C-2), 145.5 (C-4), 144.1 (C-6a), 141.2 (C-10b), 132.2 (C-8), 129.7 (C-7), 128.8 (C-9), 122.9 (C-10), 122.3 (C-10a), 120.9 (C-4a), 117.8 (C-5), 115.5 (C-1).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3430, 3066, 1581, 1519, 1447, 1380, 1242, 1184, 1112, 916, 837, 755.

**HRMS (EI):**  $m/z = 383.8753$  (berechnet für C<sub>12</sub>H<sub>6</sub>N<sub>2</sub>IBr: 383.8759).

**HPLC-Reinheit:** 98 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).

**4-(Dimethylamino)benzo[c][2,7]naphthyridin-5-carbaldehyde (142)** $C_{15}H_{13}N_3O$  $M_r = 251.11 \text{ g/mol}$ 

Die Darstellung von **142** erfolgt nach der allgemeinen Synthesevorschrift E unter Verwendung von 0.258 g (1.00 mmol) **50**, 1.10 mL (1.10 mmol) TMPMgCl·LiCl (1.0 M in THF) und 0.10 mL (1.30 mmol) DMF.

Ausbeute: 0.103 g (41 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 125-127 °C

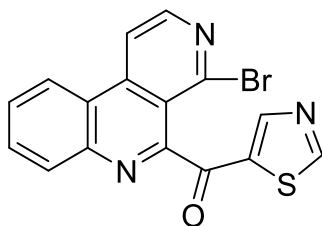
**$^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 10.47 (s, 1 H, CHO), 8.57 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H, 2-H), 8.47 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 7-H), 8.31 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, 10-H), 7.92 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H, 1-H), 7.87 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3$  Hz, 1 H, 8-H), 7.76 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3$  Hz, 1 H, 9-H), 3.00 (s, 6 H, 2  $\text{CH}_3$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  (125 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 189.9 (CHO), 161.9 (C-4), 155.2 (C-5), 147.6 (C-2), 144.8 (C-6a), 142.0 (C-10b), 131.2 (C-8), 131.1 (C-7), 128.7 (C-9), 123.1 (C-10), 123.0 (C-10a), 111.2 (C-4a), 109.4 (C-1), 43.2 (2  $\text{CH}_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3442, 2857, 1703, 1588, 1575, 1545, 1485, 1396, 1077, 966, 776.

**HRMS (ESI):**  $m/z = 252.1131$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (berechnet für  $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{O}$ : 252.1137).

**HPLC-Reinheit:** 89 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), 93 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**(4-Brombenzo[c][2,7]naphthyridin-5-yl)(thiazol-5-yl)methanon (144)** $C_{16}H_8N_3OSBr$  $M_r = 368.96 \text{ g/mol}$ 

0.180 g (0.485 mmol) **138** werden in 10 mL THF gelöst. Nach Zugabe von 0.218 mg (2.50 mmol)  $MnO_2$  wird der Ansatz 24 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das  $MnO_2$  abfiltriert. Das Filtrat wird mit 20 mL Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $MgSO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 4:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.166 g (92 %)

weißer Feststoff

Schmelzpunkt: 220-222 °C

**$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.18 (s, 1 H, 2'-H), 8.71 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H, 2-H), 8.61 (d,  $J = 7.3$  Hz, 1 H, 7-H), 8.48 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 1-H), 8.45 (s, 1 H, 4'-H), 8.26 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, 10-H), 7.97 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3$  Hz, 1 H, 8-H), 7.88 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3$  Hz, 1 H, 9-H).

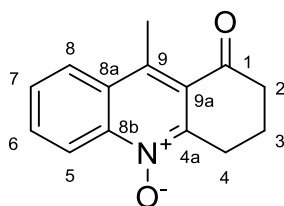
**$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 185.3 (C=O), 160.3 (C-5), 155.7 (C-2'), 150.8 (C-4'), 148.2 (C-2), 143.5 (C-4), 142.3 (C-6a), 142.0 (C-10b), 139.3 (C-5'), 132.4 (C-8), 130.9 (C-7), 129.8 (C-9), 123.1 (C-10), 122.1 (C-10a), 119.9 (C-4a), 115.5 (C-1).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3432, 3074, 1655, 1585, 1501, 1384, 1187, 1128, 894, 837, 770, 601.

**HRMS (ESI):**  $m/z = 369.9642 [M+H]^+$  (berechnet für  $C_{17}H_8N_3OSBr$ : 369.9650).

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).



**9-Methyl-1-oxo-1,2,3,4-tetrahydroacridin-10-oxid (146)** $C_{14}H_{13}NO_2$  $M_r = 227.09 \text{ g/mol}$ 

0.346 g (2.00 mmol) 3-Chlorperoxybenzoesäure werden in 15 mL Dichlormethan gelöst und dann tropfenweise zu einer Lösung von 0.212 g (1.00 mmol) **54**<sup>[86]</sup>

in 10 mL Dichlormethan bei 0 °C unter ständigem Rühren hinzugegeben. Der Reaktionsansatz wird langsam auf Raumtemperatur erwärmt und 24 Stunden bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird der Ansatz mit 25 mL Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan (je 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 5:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.199 g (88 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 161-163 °C

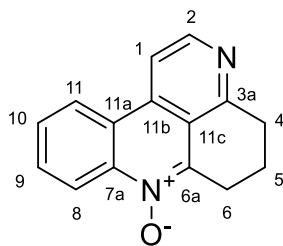
**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.84 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1 H, 5-H), 8.26 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1 H, 8-H), 7.87 (ddd,  $J = 8.7, 6.9, 1.2$  Hz, 1 H, 6-H), 7.70 (ddd,  $J = 8.7, 6.9, 1.3$  Hz, 1 H, 7-H), 3.46 (t,  $J = 6.5$  Hz, 2 H, 2-H), 2.98 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 2.86-2.65 (m, 2 H, 4-H), 2.25 (quint,  $J = 6.6$  Hz, 2 H, 3-H).

**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 199.1 (C=O), 149.1 (C-4a), 141.8 (C-8b), 137.8 (C-9), 132.3 (C-7), 128.7 (C-9a), 128.4 (C-6), 126.4 (C-8), 126.3 (C-8a), 120.2 (C-5), 40.5 (C-2), 26.4 (C-4), 20.0 (C-3), 15.6 ( $CH_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 2953, 2941, 1693, 1541, 1494, 1380, 1328, 1310, 1124, 962, 901, 773.

**HRMS (EI):**  $m/z = 227.0952$  (berechnet für  $C_{14}H_{13}NO_2$ : 227.0946).

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).

**5,6-Dihydro-4*H*-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-7-oxid (55)**C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>OM<sub>r</sub> = 236.10 g/mol

0.114 g (0.500 mmol) **146** werden in 1 mL DMF gelöst und mit 0.128 mL (0.750 mmol) *N,N*-Dimethylformamiddiethylacetal versetzt. Der Reaktionsansatz wird unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre 30 Minuten bei 55 °C gerührt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Zugabe von 0.135 g (2.50 mmol) Ammoniumchlorid und 5 mL Eisessig wird der Ansatz 60 Minuten bei 100 °C unter N<sub>2</sub>-Atmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 25 mL Wasser versetzt und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Dichlormethan (je 30 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.045 g (38 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 147-149 °C

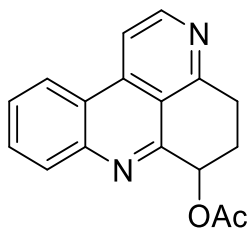
**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 8.97 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 8-H), 8.71 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 2-H), 8.57 (d, *J* = 8.1 Hz, 1 H, 11-H), 8.13 (d, *J* = 5.7 Hz, 1 H, 1-H), 7.94 (ddd, *J* = 8.5, 7.1, 1.3 Hz, 1 H, 9-H), 7.82 (ddd, *J* = 8.5, 7.2, 1.2 Hz, 1 H, 10-H), 3.54 (t, *J* = 6.5 Hz, 2 H, 4-H), 3.32-3.26 (m, 2 H, 6-H), 2.32 (quint, *J* = 6.5 Hz, 2 H, 5-H).

**<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 162.2 (C-3a), 161.0 (C-6a), 147.9 (C-2), 145.1 (C-7a), 137.9 (C-11b), 130.9 (C-9), 129.4 (C-11), 126.6 (C-10), 122.9 (C-8), 122.0 (C-11a), 118.3 (C-11c), 113.7 (C-1), 34.5 (C-6), 33.9 (C-4), 23.0 (C-5).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 162.2, 161.0, 147.9, 145.1, 137.9, 130.9, 129.4, 126.6, 122.9, 122.0, 118.3, 113.7, 34.5, 33.9, 23.0.

**HRMS (EI):** *m/z* = 236.0957 (berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O: 236.0950).

**HPLC-Reinheit:** 98 % (λ = 254 nm), > 99 % (λ = 210 nm)

**±5,6-Dihydro-4*H*-pyrido[2,3,4-*k*]acridin-6-yl-acetat (147)** $C_{17}H_{14}N_2O_2$  $M_r = 278.11 \text{ g/mol}$ 

0.030 g (0.127 mmol) **55** werden mit 5 mL Acetanhydrid versetzt und unter  $N_2$ -Atmosphäre zwei Stunden bei 50 °C gerührt. Im Anschluss daran überschüssiges Acetanhydrid am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit 25 mL Wasser versetzt und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Dichlormethan (je 30 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.028 g (80 %)

roter Feststoff

Schmelzpunkt: 135-137 °C

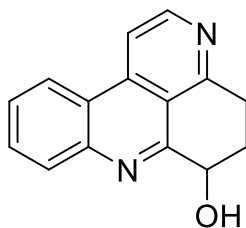
**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.73 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 2-H), 8.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1 H, 8-H), 8.15-8.01 (m, 2 H, 1-, 11-H), 7.74 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 9-H), 7.60 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 10-H), 6.23 (dd,  $J = 7.1, 3.6$  Hz, 1 H, CH), 3.45 (ddd,  $J = 17.4, 8.8, 4.7$  Hz, 1 H, 4-H), 3.35-3.22 (m, 1 H, 4-H), 2.60-2.46 (m, 1 H, 5-H), 2.48-2.35 (m, 1 H, 5-H), 2.12 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 170.5 (C=O), 160.8 (C-6a), 156.1 (C-3a), 148.1 (C-2), 145.1 (C-7a), 138.2 (C-11b), 131.1 (C-9), 130.7 (C-8), 127.8 (C-10), 122.9 (C-11), 122.5 (C-11a), 117.5 (C-11c), 113.9 (C-1), 71.9 (CH), 29.6 (C-4), 28.3 (C-5), 21.4 ( $CH_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3453, 2940, 1738, 1602, 1580, 1369, 1233, 1214, 1098, 1060, 774, 757, 604.

**HRMS (EI):**  $m/z = 278.1043$  (berechnet für  $C_{17}H_{14}N_2O_2$ : 278.1055).

**HPLC-Reinheit:** 98 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).

**$\pm$ -5,6-Dihydro-4*H*-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-6-ol (148)** $C_{15}H_{12}N_2O$  $M_r = 236.10 \text{ g/mol}$ 

0.093 g (0.334 mmol) **147** werden mit 10 mL 10 %iger Natriumhydroxidlösung (in Methanol/Wasser 3:1) versetzt und zwei Stunden bei 80 °C gerührt. Dann wird der Ansatz mit 10 %iger Salzsäure neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Dichlormethan (je 30 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol, 17:80:3) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.066 g (84 %)

violetter Feststoff

Schmelzpunkt: 141-143 °C

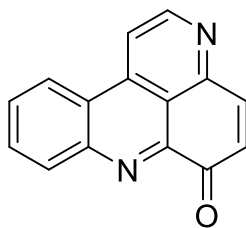
**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.75 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 2-H), 8.43 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, 8-H), 8.12-8.08 (m, 2 H, 1-, 11-H), 7.77 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 9-H), 7.63 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 10-H), 4.96 (dd,  $J = 11.9, 4.9$  Hz, 1 H, CH), 4.88 (s, 1 H, OH), 3.46-3.24 (m, 2 H, 4-H), 2.79-2.63 (m, 1 H, 5-H), 2.19-2.04 (m, 1 H, 5-H).

**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 161.4 (C-6a), 160.6 (C-3a), 147.3 (C-2), 144.7 (C-7a), 138.7 (C-11b), 131.2 (C-9), 129.1 (C-8), 127.5 (C-10), 123.3 (C-11), 122.2 (C-11a), 116.7 (C-11c), 114.2 (C-1), 69.3 (CH), 30.8 (C-4), 28.9 (C-5).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3417, 2925, 2854, 1601, 1582, 1461, 1333, 1274, 1161, 1034, 754.

**HRMS (EI):**  $m/z = 236.0945$  (berechnet für  $C_{15}H_{12}N_2O$ : 236.0950).

**HPLC-Reinheit:** 98 % ( $\lambda = 254$  nm), 93 % ( $\lambda = 210$  nm).

**6H-Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-6-on (149)** $C_{15}H_8N_2O$  $M_r = 232.06 \text{ g/mol}$ 

0.150 g (0.636 mmol) **148** werden in 10 mL Toluol gelöst. Nach Zugabe von 0.277 g (3.18 mmol)  $MnO_2$  wird der Ansatz vier Stunden unter  $N_2$ -Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das  $MnO_2$  abfiltriert. Das Filtrat wird mit 25 mL Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat (je 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Methanol, 97:3) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.088 g (60 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 284-286 °C (Lit.<sup>[41]</sup> > 300 °C)

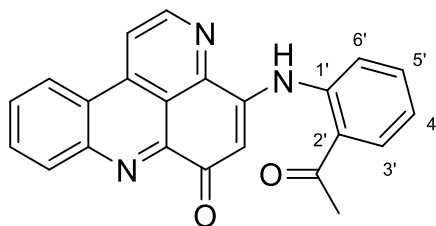
**$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.03 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 2-H), 8.64 (dd,  $J = 8.1, 1.3$  Hz, 1 H, 8-H), 8.61 (dd,  $J = 8.2, 1.3$  Hz, 1 H, 11-H), 8.41 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1 H, 1-H), 8.01 (ddd,  $J = 8.4, 7.1, 1.4$  Hz, 1 H, 9-H), 7.94 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.3$  Hz, 1 H, 10-H), 7.89 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H, 4-H), 7.01 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H, 5-H).

**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 184.0 (C=O), 151.5 (C-6a), 149.4 (C-2), 146.4 (C-3a), 146.1 (C-7a), 143.9 (C-4), 137.1 (C-11b), 133.4 (C-5), 133.4 (C-8), 131.9 (C-9), 130.9 (C-10), 123.5 (11a), 123.0 (C-11), 117.4 (C-11c), 116.5 (C-1).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3423, 2926, 1661, 1612, 1581, 1386, 1239, 1079, 851, 771, 762, 594.

**HRMS (EI):**  $m/z = 232.0630$  (berechnet für  $C_{15}H_8N_2O$ : 232.0637).

**HPLC-Reinheit:** 93 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).

4-[(2-Acetylphenyl)amino]-6*H*-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-6-on (154) $C_{23}H_{15}N_3O_2$  $M_r = 365.12 \text{ g/mol}$ 

0.140 g (0.603 mmol) **149** werden in 10 mL eines Ethanol/Wasser-Gemisches (5:1) gelöst. Nach Zugabe von 0.301 mL (2.41 mmol) 2-Aminocetophenon und 0.451 g (1.21 mmol)  $CeCl_3 \times 7 H_2O$  wird der Ansatz drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Ansatz mit 25 mL Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan (je 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.149 g (68 %)

roter Feststoff

Schmelzpunkt: 275-277 °C

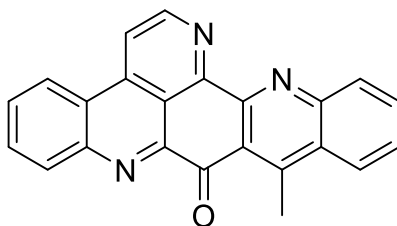
**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 12.05 (s, 1 H, NH), 9.13 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 1 H, 2-H), 8.61-8.57 (m, 2 H, 8-, 11-H), 8.50 (d,  $J = 5.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 1-H), 8.00-7.93 (m, 2 H, 3'-, 9-H), 7.88-7.84 (m, 2 H, 10-, 6'-H), 7.62 (t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1 H, 5'-H), 7.24 (t,  $J = 7.7 \text{ Hz}$ , 1 H, 4'-H), 6.98 (s, 1 H, 5-H), 2.73 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 201.6 (C=O, Acetyl), 182.2 (C=O), 148.5 (C-6a), 147.8 (C-2), 147.4 (C-3a), 147.3 (C-1'), 146.0 (C-7a), 140.0 (C-4), 137.2 (C-11b), 134.1 (C-9), 133.1 (C-8), 132.2 (C-5'), 131.7 (C-10), 130.0 (C-3'), 126.8 (C-2'), 123.5 (C-11), 122.9 (C-4'), 122.9 (C-11a), 122.6 (C-6'), 117.6 (C-1), 117.1 (C-11c), 104.8 (C-5), 28.7 ( $CH_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3425, 2924, 1657, 1630, 1566, 1535, 1363, 1241, 761, 601.

**HRMS (EI):**  $m/z = 365.1161$  (berechnet für  $C_{23}H_{15}N_3O_2$ : 365.1164).

**HPLC-Reinheit:** 72 % ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ ), > 99 % ( $\lambda = 210 \text{ nm}$ ).

**10-Methyl-9H-benzo[b]chinolino[2,3,4-gh][1,10]phenanthrolin-9-on (155)** $C_{23}H_{13}N_3O$  $M_r = 347.11 \text{ g/mol}$ 

0.030 g (0.082 mmol) **154** werden in 10 mL 10 %iger  $H_2SO_4$  in Eisessig gelöst und 20 Minuten bei 90 °C gerührt. Danach wird der Ansatz mit 25 mL Wasser versetzt, mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und dreimal mit Dichlormethan (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Methanol, 95:5) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.026 g (91 %)

grüner Feststoff

Schmelzpunkt: &gt; 300 °C

**$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CD_2Cl_2$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.24 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 8.65 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 8.49 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H), 8.45 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H), 8.33 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H), 8.28 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1 H), 7.95 (t,  $J = 8.2$  Hz, 1 H), 7.89-7.81 (m, 2 H), 7.66 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H), 3.27 (s, 3 H).

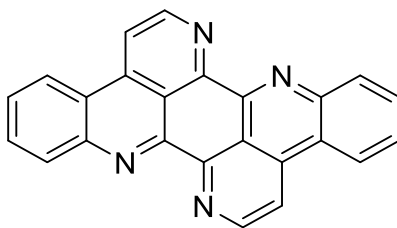
**$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 184.0, 153.0, 151.1, 150.5, 150.0, 149.0, 147.9, 145.8, 137.9, 132.5 (2 C), 131.7, 131.3, 130.2, 128.8, 128.3, 125.8, 125.4, 123.3, 123.1, 118.1, 116.5, 16.8.

Wegen extrem schlechter Löslichkeit konnten keine 2D-Experimente durchgeführt werden und somit auch keine eindeutigen Zuordnungen der Signale vorgenommen werden.

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3432, 2926, 1697, 1686, 1607, 1558, 1395, 1227, 1120, 771, 759, 605.

**HRMS (EI):**  $m/z = 347.1056$  (berechnet für  $C_{23}H_{13}N_3O$ : 347.1059).

**HPLC-Reinheit:** 96 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).

**Benzo[b]pyrido[4,3,2-*de*]chinolino[2,3,4-*gh*][1,10]phenanthrolin (52, Isolelatin)** $C_{24}H_{12}N_4$  $M_r = 356.11 \text{ g/mol}$ 

0.054 g (0.156 mmol) **155** werden in 1 mL DMF gelöst und anschließend mit 0.133 mL (0.778 mmol) *N,N*-Dimethylformamidediethylacetal versetzt. Der Reaktionsansatz wird unter  $N_2$ -Atmosphäre 30 Minuten bei 120 °C gerührt. Im Anschluss daran wird der Ansatz im Rotationsverdampfer eingengt und mit 0.042 g (0.780 mmol) Ammoniumchlorid und 5 mL Eisessig versetzt. Der Ansatz wird 60 Minuten bei 120 °C unter  $N_2$ -Atmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 25 mL Wasser versetzt und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Dichlormethan (je 30 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Methanol, 97:3) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.034 g (61 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: > 300 °C (Lit.<sup>[98]</sup> > 300 °C)

**$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.39 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 8.66 (d,  $J = 8.3$  Hz, 4 H), 8.59 (d,  $J = 5.5$  Hz, 2 H), 7.98 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H), 7.85 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H).

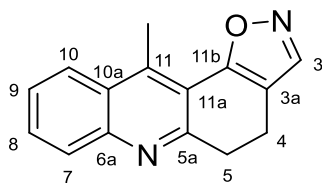
**$^{13}C$ -NMR:** wegen zu geringer Löslichkeit nicht messbar.

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3433, 2925, 1636, 1577, 1460, 1360, 1199, 1126, 765, 758, 592.

**HRMS (EI):**  $m/z = 356.1059$  (berechnet für  $C_{24}H_{12}N_4$ : 356.1062).

**HPLC-Reinheit:** 99 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).



**11-Methyl-4,5-dihydroisoxazolo[5,4-*a*]acridin (150)** $C_{15}H_{12}N_2O$  $M_r = 236.10 \text{ g/mol}$ 

0.106 g (0.500 mmol) **54** werden in 1 mL DMF gelöst und mit 0.128 mL (0.75 mmol) *N,N*-Dimethylformamiddiethylacetal versetzt. Der Reaktionsansatz wird unter  $N_2$ -Atmosphäre 30 Minuten bei 90 °C gerührt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Zugabe von 0.174 g (2.50 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 5 mL Eisessig wird der Ansatz 60 Minuten bei 100 °C unter  $N_2$ -Atmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das Gemisch mit 25 mL Wasser versetzt und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Dichlormethan (je 30 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingedunstet. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 6:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.016 g (14 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 140-142 °C

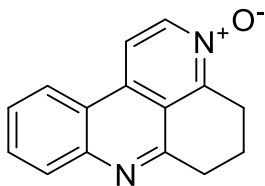
**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.27 (s, 1 H, 3-H), 8.11 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 7-H), 7.99 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1 H, 10-H), 7.70 (t,  $J = 8.7$  Hz, 1 H, 8-H), 7.56 (t,  $J = 8.6$  Hz, 1 H, 9-H), 3.35 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2 H, 5-H), 3.07 (s, 3 H,  $CH_3$ ), 2.92 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2 H, 4-H).

**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 165.5 (C-11b), 158.3 (C-5a), 149.0 (C-3), 147.0 (C-6a), 139.4 (C-11), 130.1 (C-7), 129.4 (C-8), 127.6 (C-11a), 126.7 (C-9), 124.5 (C-10), 118.1 (C-10a), 115.3 (C-3a), 34.0 (C-5), 17.7 (C-4), 15.6 ( $CH_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3432, 2947, 1629, 1567, 1477, 1384, 1141, 935, 765, 756, 617.

**HRMS (EI):**  $m/z = 236.0942$  (berechnet für  $C_{15}H_{12}N_2O$ : 236.0950).

**HPLC-Reinheit:** 94 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).

**5,6-Dihydro-4*H*-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-3-oxid (151)** $C_{15}H_{12}N_2O$  $M_r = 236.10 \text{ g/mol}$ 

0.106 g (0.500 mmol) **54** werden in 1 mL DMF gelöst und anschließend mit 0.128 mL (0.75 mmol) *N,N*-Dimethylformamiddiethylacetal versetzt. Der Reaktionsansatz wird unter  $N_2$ -Atmosphäre 30 Minuten bei 55 °C gerührt. Dann wird das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Nach Zugabe von 0.174 g (2.50 mmol) Hydroxylaminhydrochlorid und 5 mL Eisessig wird der Ansatz 60 Minuten bei 100 °C unter  $N_2$ -Atmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 25 mL Wasser versetzt und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Dichlormethan (je 30 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.048 g (41 %)

brauner Feststoff

Schmelzpunkt: 152-154 °C

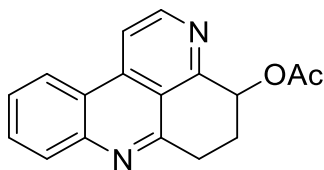
**$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.54 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, 2-H), 8.36 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1 H, 8-H), 8.22 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1 H, 1-H), 8.10 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1 H, 11-H), 7.80 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, 9-H), 7.68 (t,  $J = 7.0$  Hz, 1 H, 10-H), 3.40 (t,  $J = 6.4$  Hz, 2 H, 6-H), 3.32-3.26 (m, 2 H, 4-H), 2.32 (quint,  $J = 6.4$  Hz, 2 H, 5-H).

**$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 158.1 (C-6a), 149.1 (C-3a), 144.6 (C-7a), 140.6 (C-2), 130.6 (C-9), 129.8 (C-8), 129.1 (C-11b), 127.6 (C-10), 122.3 (C-11), 121.6 (C-11a), 120.4 (C-11c), 116.6 (C-1), 33.5 (C-4), 25.2 (C-6), 21.1 (C-5).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3424, 3055, 1568, 1450, 1354, 1265, 1231, 966, 765, 544.

**HRMS (EI):**  $m/z = 236.0943$  (berechnet für  $C_{15}H_{12}N_2O$ : 236.0950).

**HPLC-Reinheit:** 96 % ( $\lambda = 254$  nm), 98 % ( $\lambda = 210$  nm).

**±-5,6-Dihydro-4*H*-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-4-yl acetat (**152**)** $C_{17}H_{14}N_2O_2$  $M_r = 278.11 \text{ g/mol}$ 

0.050 g (0.212 mmol) **152** werden mit 5 mL Acetanhydrid versetzt und unter  $N_2$ -Atmosphäre zwei Stunden bei 50 °C gerührt. Dann wird das überschüssige Acetanhydrid am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wird mit 25 mL Wasser versetzt und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Dichlormethan (je 30 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 1:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.039 g (66 %)

roter Feststoff

Schmelzpunkt: 141-143 °C

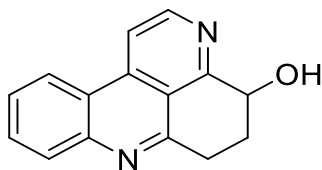
**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.87 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 2-H), 8.42 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 8-H), 8.24 (d,  $J = 5.7$  Hz, 1 H, 1-H), 8.08 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 11-H), 7.79 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.4$  Hz, 1 H, 9-H), 7.63 (ddd,  $J = 8.3, 7.1, 1.2$  Hz, 1 H, 10-H), 6.34 (t,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, CH), 3.54-3.43 (m, 1 H, 6-H), 3.30 (ddd,  $J = 17.7, 8.7, 4.6$  Hz, 1 H, 6-H), 2.54-2.46 (m, 2 H, 5-H), 2.17 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 170.5 (C=O), 159.3 (C-3a), 157.4 (C-6a), 148.5 (C-2), 145.0 (C-7a), 138.1 (C-11b), 131.3 (C-9), 129.6 (C-8), 127.1 (C-10), 122.9 (C-11), 121.6 (C-10a), 117.8 (C-11c), 115.7 (C-1), 71.1 (CH), 30.1 (C-6), 28.4 (C-5), 21.4 ( $CH_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3451, 1739, 1601, 1583, 1461, 1370, 1237, 1044, 767, 599.

**HRMS (EI):**  $m/z = 278.1049$  (berechnet für  $C_{17}H_{14}N_2O_2$ : 278.1055).

**HPLC-Reinheit:** 85 % ( $\lambda = 254$  nm), 88 % ( $\lambda = 210$  nm).

**$\pm$ -5,6-Dihydro-4*H*-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-4-ol (153)** $C_{15}H_{12}N_2O$  $M_r = 236.10 \text{ g/mol}$ 

0.100 g (0.360 mmol) **153** werden mit 10 mL 10 %iger Natriumhydroxidlösung (in Methanol/Wasser 3:1) versetzt und zwei Stunden bei 80 °C gerührt. Im Anschluss daran wird der Ansatz mit 10 %iger Salzsäure neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Dichlormethan (je 30 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat/Methanol, 17:80:3) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.071 g (84 %)

violetter Feststoff

Schmelzpunkt: 139-141 °C

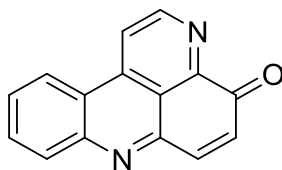
**$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 8.69 (dd,  $J = 5.7, 1.5$  Hz, 1 H, 2-H), 8.32 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 8-H), 8.17 (dd,  $J = 5.7, 1.5$  Hz, 1 H, 1-H), 7.84 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1 H, 11-H), 7.72 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 9-H), 7.54 (t,  $J = 7.6$  Hz, 1 H, 10-H), 4.99 (dd,  $J = 7.7, 3.9$  Hz, 1 H, CH), 4.95 (s, 1 H, OH), 3.45-3.35 (m, 1 H, 5-H), 3.13 (ddd,  $J = 16.9, 8.7, 4.5$  Hz, 1 H, 5-H), 2.52-2.37 (m, 1 H, 6-H), 2.33-2.19 (m, 1 H, 6-H).

**$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 161.4 (C-3a), 160.2 (C-6a), 147.6 (C-2), 144.1 (C-7a), 138.0 (C-11b), 131.0 (C-9), 128.0 (C-8), 126.9 (C-10), 122.9 (C-11), 121.2 (C-11a), 116.3 (C-11c), 115.1 (C-1), 68.7 (CH), 30.8 (C-6), 29.2 (C-5).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3373, 2934, 1606, 1582, 1565, 1312, 1072, 955, 776, 504.

**HRMS (EI):**  $m/z = 236.0943$  (berechnet für  $C_{15}H_{12}N_2O$ : 236.0950).

**HPLC-Reinheit:** 94 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).

**4*H*-Pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-4-on (4)** $C_{15}H_8N_2O$  $M_r = 232.06 \text{ g/mol}$ 

0.055 g (0.233 mmol) **154** werden in 10 mL Toluol gelöst. Nach Zugabe von 0.102 g (1.17 mmol)  $MnO_2$  wird der Ansatz vier Stunden unter  $N_2$ -Atmosphäre zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird das  $MnO_2$  abfiltriert. Das Filtrat wird mit 25 mL Wasser versetzt und dreimal mit Ethylacetat (je 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Methanol, 97:3) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.036 g (66 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: 273-275 °C (Lit.<sup>[99]</sup> 276 °C, Lit.<sup>[15]</sup> 278 °C)

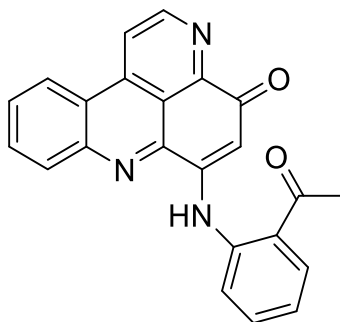
**$^1H$ -NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.28 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1 H, 2-H), 8.63-8.55 (m, 2 H, 1-, 8-H), 8.29 (d,  $J = 8.1$  Hz, 1 H, 11-H), 7.94 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1 H, 9-H), 7.88 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H, 5-H), 7.84 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1 H, 10-H), 7.08 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1 H, 6-H).

**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 183.9 (C=O), 150.9 (C-3a), 150.4 (C-2), 146.9 (C-6a), 146.1 (C-7a), 142.6 (C-6), 137.3 (C-11b), 134.3 (C-5), 132.0 (C-8), 131.8 (C-9), 129.9 (C-10), 123.1 (C-11), 121.9 (C-11a), 119.6 (C-1), 118.1 (C-11c).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3428, 1662, 1580, 1352, 1296, 1144, 837, 755.

**HRMS (EI):**  $m/z = 232.0634$  (berechnet für  $C_{15}H_8N_2O$ : 232.0637).

**HPLC-Reinheit:** 85 % ( $\lambda = 254$  nm), 84 % ( $\lambda = 210$  nm).

**6-[(2-Acetylphenyl)amino]-4*H*-pyrido[2,3,4-*kl*]acridin-4-on (41)** $C_{23}H_{15}N_3O_2$  $M_r = 365.12 \text{ g/mol}$ 

0.060 g (0.259 mmol) **4** werden in 10 mL eines Ethanol/Wasser-Gemisches (5:1) gelöst. Nach Zugabe von 0.130 mL (1.04 mmol) 2-Aminocetophenon und 0.193 g (0.518 mmol)  $CeCl_3 \times 7 H_2O$  wird der Ansatz drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird der Ansatz mit 25 mL Wasser versetzt und dreimal mit Dichlormethan (je 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Ethylacetat, 2:1) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.070 g (74 %)

roter Feststoff

Schmelzpunkt: 273-275 °C (Lit.<sup>[45]</sup> 267-270 °C)

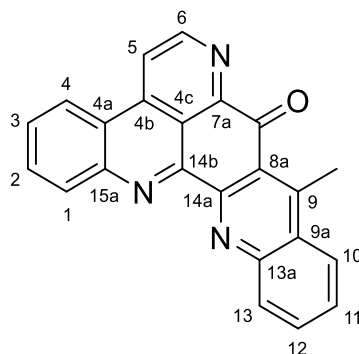
**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 12.09 (s, 1 H, NH), 9.20 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1 H, 2-H), 8.60 (d,  $J = 7.1$  Hz, 1 H, 8-H), 8.53-8.48 (m, 2 H, 1-, 11-H), 8.00 (dd,  $J = 8.0, 1.5$  Hz, 1 H, 3'-H), 7.96 (t,  $J = 8.3$  Hz, 1 H, 9-H), 7.89-7.83 (m, 2 H, 10-, 6'-H), 7.62 (td,  $J = 8.6, 1.5$  Hz, 1 H, 5'-H), 7.22 (td,  $J = 8.1, 1.0$  Hz, 1 H, 4'-H), 6.99 (s, 1 H, 5-H), 2.75 (s, 3 H,  $CH_3$ ).

**$^{13}C$ -NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 201.5 (C=O, Acetyl), 182.9 (C=O), 150.0 (C-2), 147.9 (C-3a), 147.6 (C-1'), 146.8 (C-6a), 144.5 (C-7a), 140.3 (C-6), 137.1 (C-11b), 134.1 (C-9), 132.2 (C-8), 131.9 (C-10), 131.8 (C-5'), 129.8 (C-3'), 126.6 (C-2'), 123.1 (C-11), 122.8 (C-4'), 123.0 (C-11a), 122.1 (C-6'), 118.3 (C-1), 117.3 (C-11c), 105.5 (C-5), 28.8 ( $CH_3$ ).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3433, 2923, 1652, 1640, 1568, 1526, 1453, 1356, 1250, 1165, 957, 840, 753.

**HRMS (EI):**  $m/z = 365.1155$  (berechnet für  $C_{23}H_{15}N_3O_2$ : 365.1164).

**HPLC-Reinheit:** 93 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).

**9-Methyl-8*H*-dibenzo[*b,j*]pyrido[4,3,2-*de*][1,10]phenanthrolin-8-on (42)**C<sub>23</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>OM<sub>r</sub> = 347.11 g/mol

0.046 g (0.126 mmol) **41** werden in 10 mL 10 %iger H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in Eisessig gelöst und 20 Minuten bei 90 °C gerührt. Danach wird der Ansatz mit 25 mL Wasser versetzt, mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert und dreimal mit Dichlormethan (je 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und anschließend im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Methanol, 95:5) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.042 g (96 %)

grüner Feststoff

Schmelzpunkt: > 300 °C (Lit.<sup>[45]</sup> > 300 °C)

**<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 9.31 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H, 6-H), 8.68-8.63 (m, 2 H, 1-, 5-H), 8.61 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 1 H, 4-H), 8.52 (dd, *J* = 8.5, 1.2 Hz, 1 H, 10-H), 8.38 (dd, *J* = 8.6, 1.2 Hz, 1 H, 13-H), 7.96 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.4 Hz, 1 H, 2-H), 7.91 (ddd, *J* = 8.4, 6.8, 1.3 Hz, 1 H, 11-H), 7.83 (ddd, *J* = 8.3, 7.1, 1.4 Hz, 1 H, 3-H), 7.73 (ddd, *J* = 8.3, 6.8, 1.3 Hz, 1 H, 12-H), 3.38 (s, 3 H, CH<sub>3</sub>).

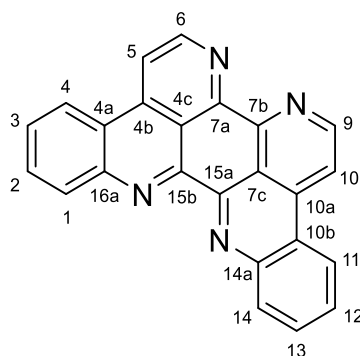
**<sup>13</sup>C-NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ (ppm) = 184.0 (C=O), 153.3 (C-14a), 150.3 (C-7a), 150.1 (C-6), 149.0 (C-15a), 149.0 (C-9), 148.2 (C-14b), 146.0 (C-13a), 138.1 (C-4b), 132.7 (C-12), 132.3 (C-10), 132.1 (C-2), 131.7 (C-1), 129.3 (C-13), 129.0 (C-9a), 128.6 (C-3), 125.5 (C-11), 125.2 (C-8a), 122.7 (C-4), 121.9 (C-4a), 119.2 (C-5), 118.8 (C-14c), 17.1 (CH<sub>3</sub>).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  (cm<sup>-1</sup>) = 3426, 1666, 1601, 1561, 1495, 1356, 1284, 1186, 956, 755, 726.



**HRMS (EI):**  $m/z = 347.1054$  (berechnet für  $C_{23}H_{13}N_3O$ : 347.1059).

**HPLC-Reinheit:** 96 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).

**Dibenzo[*b,j*]dipyrido[4,3,2-*de*:2',3',4'-*gh*][1,10]phenanthrolin (7, Eilatin)** $C_{24}H_{12}N_4$  $M_r = 356.11 \text{ g/mol}$ 

0.039 g (0.112 mmol) **42** werden in 1 mL DMF gelöst und anschließend mit 0.057 mL (0.336 mmol) *N,N*-Dimethylformamidediethylacetal versetzt. Der Reaktionsansatz wird unter  $N_2$ -Atmosphäre 30 Minuten bei 120 °C gerührt. Im Anschluss daran wird der Ansatz im Rotationsverdampfer eingengt und mit 0.030 g (0.560 mmol) Ammoniumchlorid und 5 mL Eisessig versetzt. Der Ansatz wird 60 Minuten bei 120 °C unter  $N_2$ -Atmosphäre gerührt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wird der Ansatz mit 25 mL Wasser versetzt und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung neutralisiert. Nach dreimaliger Extraktion mit Dichlormethan (je 30 mL) werden die vereinigten organischen Phasen über  $Na_2SO_4$  getrocknet und anschließend im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird mittels FSC (Dichlormethan/Methanol, 97:3) aufgereinigt.

Ausbeute: 0.026 g (65 %)

gelber Feststoff

Schmelzpunkt: > 300 °C (Lit.<sup>[45]</sup> > 300 °C)

**$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 9.25 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H, 6-, 9-H), 8.61 (dd,  $J = 8.0$ , 3.3 Hz, 4 H, 1-, 4-, 11-, 14-H), 8.50 (d,  $J = 5.6$  Hz, 2 H, 5-, 10-H), 7.94 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2 H, 2-, 13-H), 7.82 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2 H, 3-, 12-H).

**$^{13}C$ -NMR (125 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  (ppm) = 150.5 (C-15a, -15b), 150.0 (C-6, -9), 149.2 (C-14a, -16a), 146.2 (C-4b, -10a), 138.6 (C-7a, -7b), 132.6 (C-1, -14), 131.5 (C-2, -13), 129.2 (C-3, -12), 122.9 (C-4, -11), 122.6 (C-4c, -7c), 118.9 (C-4a, -10b), 117.0 (C-5, -10).

**IR (KBr Pressling):**  $\tilde{\nu}$  ( $cm^{-1}$ ) = 3410, 2923, 1576, 1517, 1414, 1299, 1100, 763, 738.

**HRMS (EI):**  $m/z = 356.1053$  (berechnet für  $C_{24}H_{12}N_4$ : 356.1062).

**HPLC-Reinheit:** > 99 % ( $\lambda = 254$  nm), > 99 % ( $\lambda = 210$  nm).

## 6.4 Testmethoden der biologischen Prüfung

### 6.4.1 Agar-Diffusionstest

Von den zu testenden Verbindungen werden 1 %ige Stammlösungen (m/V) in Dichlormethan hergestellt und davon jeweils 10.0  $\mu$ L auf Testplättchen ( $\varnothing$  6 mm) der Firma Macherey-Nagel aufgetragen. Dies entspricht einer Menge von 100  $\mu$ g Substanz pro Filterplättchen. Als Referenzsubstanzen werden das antimykotisch wirksame Clotrimazol und das antibiotisch aktive Tetracyclin verwendet. Von diesen Referenzen werden erneut 1 %ige Stammlösungen (m/V) in Dichlormethan hergestellt. Jeweils 3.0  $\mu$ L dieser Referenzlösungen werden auf Rundfilter aufgetragen, was einer Menge von 30  $\mu$ g Substanz pro Filterplättchen entspricht. Die Blindwerte werden durch Auftragen von 5.0  $\mu$ L reinem Dichlormethan pro Rundfilter generiert. Die Testplättchen werden vor dem Aufbringen auf die Testplatten eine Stunde zum Trocknen stehen gelassen.

Die Pilze und Bakterien wurden von der Deutschen Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH (DSMZ) in Braunschweig bezogen und entsprechend der mitgelieferten Vorschriften in Flüssigkultur angezüchtet. Als Nährmedium wird für *Candida glabrata*, *Hyphopichia burtonii*, *Yarrowia lipolytica*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas antimicrobica*, *Streptococcus entericus* und *Staphylococcus equorum* ein All-Culture Agar (AC-Agar) der Firma Sigma verwendet. Für die Herstellung des Nährmediums werden 35.2 g AC-Agar und 20 g Agar in einem Liter Wasser suspendiert und anschließend autoklaviert. Unter sterilen Arbeitsbedingungen werden je 15 mL des noch warmen, flüssigen Agars in Petrischalen gefüllt und dann eine Stunde bei 8 °C gekühlt.

Für den Schimmelpilz *Aspergillus niger* wird ein Potato Agar verwendet. Zur Herstellung dieses Agars werden 32 g Potato Dextrose Agar und 20 g Agar in einem Liter Wasser suspendiert und autoklaviert. Unter sterilen Arbeitsbedingungen werden ebenfalls je 15 ml des noch warmen, flüssigen Agars in Petrischalen gefüllt und dann eine Stunde bei 8 °C gekühlt.

Die nun festen Agar-Böden werden mit einem mit einer Flüssigkultur des jeweiligen Keims getränkten Wattestäbchen bestrichen und sofort mit vier Substanzplättchen, sowie dem als Blindwert und dem als Referenz präparierten Plättchen belegt. Anschließend werden die präparierten Agar-Platten 36 Stunden inkubiert. Bei Bakterien findet die Inkubation bei 32.1 °C und bei Pilzen bei 28.0 °C statt. Der Durchmesser der Hemmhöfe wird manuell ausgemessen.

#### **6.4.2 MTT-Test**

Der MTT-Test wird an Zellen der humanen Leukämiezelllinie HL-60 durchgeführt. Von den zu untersuchenden Testsubstanzen werden jeweils 10 mM Stammlösungen in DMSO hergestellt, welche dann sechsmal nacheinander im Verhältnis 1:10 verdünnt werden. Der Nullwert enthält 1 µL DMSO. Die Kontrollzellen werden mit reinem Nährmedium versetzt. Als Positivkontrolle wird eine Triton® X-100-Lösung in einer Endkonzentration von 1 g/mL zugesetzt. Von jeder Testlösung bzw. von reinem DMSO und von der Triton® X-100-Stammlösung werden je 1 µL in ein Well mit 99 µL einer HL-60 Zellsuspension (Dichte ca.  $9 \times 10^5$  Zellen/mL) pipettiert und 24 Stunden bei 37 °C und 5 % CO<sub>2</sub> inkubiert. Danach wird jedes Well mit 10 µL MTT-Lösung (5 mg MTT in 1.0 mL PBS) versetzt und weitere 2 Stunden unter den oben angeführten Bedingungen inkubiert. Danach werden 190 µL DMSO zugesetzt und nach weiteren 60 Minuten Wartezeit und gelegentlichem Rütteln wird die Platte photometrisch bei einer Wellenlänge von 550 nm in einem ELISA-Reader (Fa. SLT Spectra, Crailsheim) vermessen. Die Ergebnisse werden abschließend statistisch ausgewertet.

---

**7 Verzeichnisse****7.1 Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
Ac	Acetyl
AcOH	Essigsäure
bzw.	beziehungsweise
°C	Grad Celsius
CI	Chemische Ionisation
cm	Zentimeter
d	Dublett
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
dd	Doppeldublett
ddd	Dublett eines Doppeldubletts
DIBAL	Diisobutylaluminiumhydrid
DMF	Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
$\delta$	chemische Verschiebung
EI	Elektronenstoß-Ionisation
ESI	Elektrospray-Ionisation
et al.	und andere
EtOAc	Ethylacetat
EtOH	Ethanol
eV	Elektronenvolt
FSC	Flash-Säulenchromatographie
FT	Fourier-Transformation
g	Gramm
GC	Gaschromatographie
h	Stunde
HPLC	Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie

---

HR-MS	high resolution mass spectrometry (hochauflösende Masse)
Hz	Hertz
IC <sub>50</sub> -Wert	inhibitory concentration (Konzentration eines Inhibitors, bei der die halbmaximale Inhibition beobachtet wird)
Int.	Intensität
IR	Infrarot-Spektrometrie
J	Kopplungskonstante
m	Multiplett
M	molar
<i>m</i> CPBA	<i>meta</i> -Chlorperbenzoesäure
MeOH	Methanol
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
mol	Mol
M <sub>r</sub>	Relative molare Masse
MS	Massenspektrometrie
MTT	3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazoliumbromid
μM	mikromolar
NAD <sup>+</sup>	Nicotinadenindinukleotid, oxidiert
NADH	Nicotinadenindinukleotid, reduziert
NADPH	Nicotinadenindinukleotidphosphat
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
NHPI	<i>N</i> -Hydroxyphthalamid
nM	nanomolar
nm	Nanometer
NMR	nuclear magnetic resonance (Kernspinmagnetresonanz)
ppm	parts per million
q	Quartett
quint	Quintett
rel.	relativ
RT	Raumtemperatur
s	Singulett

t	Triplett
T	Temperatur
Tab.	Tabelle
TH	Totaler Hemmhof
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
WH	Wachstumshemmung
z.B.	zum Beispiel

---

**7.2 Literaturverzeichnis**

- [1] Ruggieri, G. D., *Science* **1973**, *194*, 491-497.
- [2] Munro, M. H., Blunt, J. W., Dumdei, E. J., Hickford, S. J., Lill, R. E., Li, S., Battershill, C. N., Duckworth, A.R., *J. Biotech.* **1999**, *70*, 15-25.
- [3] Dissertation Estermeier, M., LMU München, **2004**.
- [4] a) Bergmann, W., Feeney, R. J., *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 981-987. b) Bergmann, W., Burke, D. C., *J. Org. Chem.* **1956**, *21*, 226-228. c) Bergmann, W., Stempfen, M. F., *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 1575-1577.
- [5] Molinski, T. F., Dalisay, D. S., Lievens, S. L., Saludes, J. P., *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 69-85.
- [6] Bracher, F., *Pharm. Unserer Zeit* **1994**, *3*, 147-157.
- [7] Pomponi, S. A., *Oceanography* **2001**, *14*, 78-87.
- [8] Jimeno, J., Faircloth, G., Fernández Sousa-Faro, J. M., Scheuer, P., Rinehart, K., *Mar. Drugs* **2004**, *2*, 14-29.
- [9] Proksch, P., Edrada-Ebel, R., Ebel, R., *Biol. Unserer Zeit* **2006**, *36*, 150-159.
- [10] Hentschel, U., Bringmann, G., *Pharm. Unserer Zeit* **2010**, *1*, 62-66.
- [11] Molinski, T. F., *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 1825-1838.
- [12] Schmitz, F. J., Agarwal, S. K., Gunasekara, S. P., Schmidt, P. G., Shoolery, J. N., *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4835-4836.
- [13] Skyler, D., Heathcock, C. J., *J. Nat. Prod.* **2002**, *65*, 1573-1581.
- [14] Groundwater, P. W., Munawar, M. A., *Adv. Heterocycl. Chem.* **1998**, *70*, 89-161.
- [15] Gullier, F., Nivoliers, F., Cochennec, C., Godard, A., Marsais, F., Quéguiner, G., *Synth. Commun.* **1996**, *26*, 4421-4436.
- [16] Bontemps, N., Bry, D., López-Legentil, S., Simon-Levert, A., Long, C., Banaigs, B., *J. Nat. Prod.* **2010**, *73*, 1044-1048.
- [17] Marshall, K. M., Barrows, L. R., *Nat. Prod. Rep.* **2004**, *21*, 731-751.
- [18] Newman, D. J., Cragg, G. M., *J. Nat. Prod.* **2012**, *75*, 311-335.
- [19] Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., Feeney, P. J., *Adv. Drug Del. Rev.*, **2001** *46*, 3-26.
- [20] Kiuru, P., D'Auria, M. V., Muller, C. D., Tammela, P., Vuorela, H., Yli-Kauhaluoma, J., *Planta Med.* **2014**, *80*, 1234-1246.



- 
- [21] Lindsay, B. S., Barrows, L. R., Copp, B. R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 739-742.
  - [22] McCarthy, P. J., Pitss, T. P., Gunawardana, G. P., Kelly-Borges, M., Pomponi, S. A., *J. Nat. Prod.* **1992**, *55*, 1664-1668.
  - [23] Appleton, D. R., Pearce, A. N., Copp, B. R., *Tetrahedron* **2010**, *66*, 4977-4986.
  - [24] Copp, B. R., Kayse, O., Brun, A., Kiderlen, A. F., *Planta Med.* **2003**, *69*, 527-531.
  - [25] Eder, C., Schupp, P., Proksch, P., Wray, V., Steube, K., Müller, C. E., Frobenius, W., Herderich, M., van Soest, R. W. M., *J. Nat. Prod.* **1998**, *61*, 301-305.
  - [26] Bishop, M. J., Ciufolini, M. A., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10081-10082.
  - [27] Lindsay, B. S., Pearce, A. N., Copp, B. R., *Synth. Commun.* **1997**, *27*, 2587-2592.
  - [28] Taraporewala, I. B., Cessac, J. W., Chanh, T. C., Delgado, A. V., Schinazi, R. F., *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 2744-2752.
  - [29] Luedtke, N. W., Hwang, J. S., Glazer, E. C., Gut, D., Kol, M., Tor, Y. *ChemBioChem* **2002**, *3*, 766-771.
  - [30] Dissertation Bouffier, L., Université Joseph Fourier - Grenoble 1, **2005**.
  - [31] Demeunynck, M., *Expert Opin. Ther. Patents* **2004**, *14*, 55-70.
  - [32] Marshall, K. M., Holden, J. A., Koller, A., Kashman, Y., Copp, B. R., Barrows, L. R. *Anticancer Drugs* **2004**, *15*, 907-913.
  - [33] Debnath, B., Gayen, S., Bhattacharya, S., Samanta, S., Jha, T., *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 5493-5499.
  - [34] Steffan, B., Brix, K., Putz, W., *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6223-6228.
  - [35] Bracher, F., *Heterocycles* **1989**, *29*, 2093-2095.
  - [36] Kitahara, Y., Nakahara, S., Yonezawa, T., Nagatsu, M., Shibano, Y., Kubo, A., *Tetrahedron* **1997**, *53*, 17029-17038.
  - [37] Bracher, F., *Liebigs Ann. Chem.* **1990**, 205-206.
  - [38] Cuerva, J. M., Cárdenas, D. J., Echavarren, A. M., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 1360-1365.
  - [39] Yin, H., Shan, N., Wang, S., Yao, Z., *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 9748-9753.
  - [40] Gellerman, G., Rudi, A., Kashman, Y., *Synthesis* **1994**, 239-241.
  - [41] Álvarez, M., Feliu, L., Ajana, W., Joule, J. A., Fernández-Puentes, J. L., *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *5*, 849-855.
  - [42] Moody, C. J., Rees, C. W., Thomas, R., *Tetrahedron* **1992**, *48*, 3589-3602.
  - [43] Petersen, I. N., Crestey, F., Kristensen, J. L., *Chem. Comm.* **2012**, *48*, 9092-9094.

- 
- [44] Rudi, A., Benayahu, Y., Goldberg, I., Kashman, Y., *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6655-6656.
- [45] Nakahara, S., Tanaka, Y., Kubo, A., *Heterocycles* **1993**, 36, 1139-1144.
- [46] Gellerman, G., Babad, M., Kashman, Y., *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1827-1830.
- [47] Rao, J. U. M., Giri, G. S., Hanumaiah, T., Rao, K. V. J., *J. Nat. Prod.* **1986**, 49, 346-347.
- [48] Bracher, F., *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, 87-88.
- [49] Bouffier, L., Dinica, R., Debray, J., Dumy, P., Demeunynck, M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4836-4838.
- [50] Cochenne, C., Rocca, P., Marsais, F., Godard, A., Quéguiner, G., *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1995**, 19, 979-984.
- [51] Dissertation Raeder, S., LMU München, **2012**.
- [52] Masterarbeit Plodek, A., LMU München, **2011**.
- [53] a) Rebstock, A.-S., Mongin, F., Trécourt, F., Quéguiner, G., *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 291-295. b) Ramkumar, N., Nagarajan, R., *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 736-741. c) Tilly, D., Magolan, J., Mortier, J., *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3804-3820. d) Fu, J.-M., Zhao, B.-P., Sharp, M. J., Snieckus, V., *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 1683-1685. e) Rebstock, A.-S., Mongin, F., Trécourt, F., Quéguiner, G., *Tetrahedron* **2003**, 59, 4973-4977. f) Epszajn, J., Józwiak, A., Krysiak, J. K., Lucka, D., *Tetrahedron* **1996**, 33, 11025-11036. g) Tilly, D., Fu, J.-M., Zhao, B.-P., Alessi, M., Castanet, A.-S., Snieckus, V., Mortier, J., *Org. Lett.* **2010**, 12, 68-71. h) Alessi, M., Larkin, A. L., Ogilvie, K. A., Green, L. A., Lai, S., Lopez, S., Snieckus, V., *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1588-1594.
- [54] Haag, B., Mosrin, M., Ila, H., Malakhov, V., Knochel, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9794-9824.
- [55] Krasovskiy, A., Krasovskaya, V., Knochel, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2958-2961.
- [56] a) Marquise, N., Harford, P. J., Chevallier, F., Roisnel, T., Wheatley, A. E. H., Gros, P. C., Mongin, F., *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 3154-3157. b) Chuang, T.-H., Li, C.-F., Lee, H.-Z., Wen, Y.-C., *J. Org. Chem.* **2013**, 78, 4974-4984. c) Dobbs, A. P., Jones, K., Veal, K. T., *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5379-5382.
- [57] Goel, A., Singh, S. P., Kumar, A., Kant, R., Maulik, P. R., *Org. Lett.* **2009**, 11, 5122-5125.

- 
- [58] a) Bezenšek, J., Prek, B., Grošelj, U., Kasunič, M., Svete, J., Stanovnik, B., *Tetrahedron* **2012**, 68, 4719-4731. b) Bruni, F., Chimichi, S., Cosimelli, B., Costanzo, A., Guerrini, G., Selleri, S., *Heterocycles* **1990**, 31, 1635-1640.
- [59] Bracher, F., *Arch. Pharm.* **1989**, 322, 511-512.
- [60] Minisci, F., *Top. Curr. Chem.* **1976**, 62, 1-48.
- [61] Kürti, L., Czakó, B., *Strategic applications of named reactions in organic synthesis*, Elsevier Academic Press, San Diego, **2005**, 290-291.
- [62] Minisci, F., *Synthesis* **1973**, 1-24.
- [63] Perchinunno, M., Bernardi, R., Caronna, T., Minisci, F., Galli, F., *Tetrahedron Lett.* **1973**, 9, 645-648.
- [64] Regan, C. F., Pierre, F., Schwaebe, M. K., Haddach, M., Jung, M., E., *Synlett* **2012**, 443-447.
- [65] Krohn, K., Wolf, U., *Kurze Einführung in die Chemie der Heterocyclen*, Teubner, Stuttgart, **1994**.
- [66] Eicher, T., Hauptmann, S., Speicher, A., *The Chemistry of Heterocycles*, Wiley-VCH, Weinheim, **2012**.
- [67] Beger, J., Treibs, W., *Liebigs Ann. Chem.* **1962**, 652, 204-211.
- [68] Puzik, A., Bracher, F., *J. Heterocyclic Chem.* **2004**, 41, 173-176.
- [69] Dissertation Kast, O., LMU München, **2003**.
- [70] Littke, A. F., Dai, C., Fu, G. C., *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 4020-4028.
- [71] Jaric, M., Haag, B. A., Unsinn, A., Karaghiosoff, K., Knochel, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 5451-5455.
- [72] Tyrrell, N. D., Tremayne, N., Evans, G. R., *PCT Int. Appl.* **2007**, WO 2007107345 A2.
- [73] Masterarbeit Melzer, B., LMU München, **2013**.
- [74] Schlecker, W., Huth, A., Ottow, E., Mulzer, J., *Liebigs Ann.* **1995**, 1441-1446.
- [75] Tilly, D., Magolan, J., Mortier, J., *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 3804-3820.
- [76] Macklin, T. K., Snieckus, V., *Org. Lett.* **2005**, 7, 2519-2522.
- [77] Wunderlich, S. H., Knochel, P., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7685-7688.
- [78] Bracher, F., *Synlett* **1991**, 95-96.
- [79] Boudet, N., Lachs, J. R., Knochel, P., *Org. Lett.* **2007**, 9, 5525-5528.
- [80] Wang, X.-J., Xu, Y., Zhang, L., Krishnamurthy, D., Senanayake, C. H., *Org. Lett.* **2006**, 8, 3141-3144.
- [81] Harayama, T., *Rec. Res. Develop. Org. Chem.* **2005**, 9, 15-25.

- [82] Markgraf, J. H., Dowst, A. A., Hensley, L. A., Jakobsche, C. E., Kaltner, C. J., Webb, P. J., Zimmerman, P. W., *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9102-9110.
- [83] Dissertation Wollein, U., LMU München, **2008**.
- [84] Ponnala, S., Harding, W. W., *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1107-1115.
- [85] Olivera, R., SanMartin, R., Tellitu, I., Domínguez, E., *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3021-3037.
- [86] Wang, G.-W., Jia, C.-S., Dong, Y.-W., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 1059-1063.
- [87] Sénéchal-David, K., Hemeryck, A., Tancrez, N., Toupet, L., Williams, J. A. G., Ledoux, I., Zyss, J., Boucekkine, A., Guégan, J.-P., Le Bozec, H., Maury, O., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12243-12255.
- [88] Boekelheide, V., Linn, W. J., *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 2093-2095.
- [89] Nicolaou, K. C., Montagnon, P. S., Baran, P. S., Zhong, Y.-L., *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2245-2258.
- [90] Zhao, L., Tsukano, C., Kwon, E., Takemoto, Y., Hirama, M., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 1722-1725.
- [91] Liu, Q.-B., Yu, C.-B., Zhou, Y.-G., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4733-4736.
- [92] Von der Lippe, G., Weber, H., *Z. Naturforsch. 40b* **1985**, 1723-1726.
- [93] Bouffier, L., Demeunynck, M., Milet, A., Dumy, P., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8144-8147.
- [94] Mosman, T., *J. Immunol. Methods* **1983**, *65*, 55-63.
- [95] Raeder, S., Bracher, F., *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2012**, *345*, 822-826.
- [96] Petersen, I. N., Kristensen, J. L., *Synthesis* **2014**, *46*, 1496-1474.
- [97] Brahic, C., Darro, F., Belloir, M., Bastide, J., Kiss, R., Delfourne, E., *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, *10*, 2845-2853.
- [98] Gellerman, G., Rudi, A., Kashman, Y., *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12959-12972.
- [99] Pascual-Alfonso, E., Avendaño, C., Menéndez, J. C., *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6003-6005.

